



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PROPRANOLOLUM

INDICAȚIE: *tratamentul hemangiomului infantil proliferativ pentru care este necesară terapie sistemică:*

- *hemangiom care prezintă risc vital sau funcțional*
- *hemangiom ulcerat dureros și/sau care nu răspunde la măsuri simple de îngrijire a leziunilor*
- *hemangiom cu risc de cicatrici permanente sau desfigurare*

Tratamentul trebuie să fie inițiat la sugari cu vârsta cuprinsă între 5 săptămâni și 5 luni

Data depunerii dosarului

30.01.2025

Numărul dosarului

5918

PUNCTAJ: 90

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: PROPRANOLOLUM

1.2. DC: HEMANGIOL 3,75 mg/ml soluție orală

1.3. Cod ATC: C07AA05

1.4. Data eliberării APP: 23 aprilie 2014

1.5. Deținătorul de APP: PIERRE FABRE MEDICAMENT, Franța

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut - reevaluare

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului: *enre, mărimea ambalajului*

Forma farmaceutică	soluție orală
Concentrație	3,75 mg/ml
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie x 1 flacon x 120 ml soluție orală

1.8. Preț conform OMS nr.5994/2024 actualizat în M.Of. Nr. 322/14.04.2025:

Mărimea ambalajului	cutie x 1 flacon x 120 ml soluție orală
Concentrație	3,75 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	845,75 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	845,75 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : HEMANGIOL este indicat în tratamentul hemangiomului infantil proliferativ pentru care este necesară terapie sistemică:

- hemangiom care prezintă risc vital sau funcțional,
- hemangiom ulcerat dureros și/sau care nu răspunde la măsuri simple de îngrijire a leziunilor,
- hemangiom cu risc de cicatrici permanente sau desfigurare.

Tratamentul trebuie să fie inițiat la sugari cu vârsta cuprinsă între 5 săptămâni și 5 luni.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu HEMANGIOL trebuie inițiat de medici cu experiență în diagnosticarea, tratarea și abordarea terapeutică a hemangiomului infantil, într-un cadru clinic controlat în care sunt disponibile mijloace adecvate pentru tratamentul reacțiilor adverse, inclusiv cele pentru care sunt necesare măsuri urgente.

Doze

Dozele sunt exprimate în propranolol bază. Doza inițială recomandată este de 1 mg/kg și zi, care este împărțită în două doze separate de 0,5 mg/kg. Se recomandă creșterea dozei până la doza terapeutică sub supraveghere medicală, astfel: 1 mg/kg și zi timp de 1 săptămână, apoi 2 mg/kg și zi timp de 1 săptămână și apoi 3 mg/kg și zi ca doză de întreținere. Doza terapeutică este de 3 mg/kg și zi, aceasta trebuind administrată în 2 doze separate de 1,5 mg/kg, una dimineața și una după-amiaza târziu, cu un interval de timp de minim 9 ore între două administrări. HEMANGIOL trebuie administrat în timpul mesei sau imediat după o masă pentru a evita riscul de hipoglicemie. În cazul în care copilul nu mănâncă suficient sau are vărsături, se recomandă să nu se administreze doza. În cazul în care copilul scuipă o doză sau nu ia tot medicamentul, nu îi administrați o altă doză; așteptați până la următoarea doză programată.

Pe parcursul fazei de stabilire treptată a dozelor, fiecare creștere a dozei trebuie gestionată și monitorizată de un medic, în aceleași condiții ca la administrarea dozei inițiale. După faza de stabilire treptată a dozelor, doza va fi reajustată de medic în funcție de modificările apărute în greutatea copilului. Monitorizarea clinică a stării copilului și reajustarea dozei trebuie efectuate cel puțin lunar.

Durata tratamentului

HEMANGIOL trebuie administrat pe parcursul unei perioade de 6 luni. Întreruperea tratamentului nu necesită o scădere progresivă a dozei. La o minoritate de pacienți care prezintă o recidivă a simptomelor după întreruperea tratamentului, tratamentul poate fi reînceput în aceleași condiții cu un răspuns satisfăcător.

Copii și adolescenți

Deoarece nu există date clinice cu privire la eficacitate și siguranță, HEMANGIOL nu trebuie utilizat la sugarii cu vârsta sub 5 săptămâni. Nu există date clinice cu privire la eficacitate și siguranță în studiile clinice efectuate cu HEMANGIOL pentru a recomanda inițierea tratamentului cu acesta la sugarii și copii cu vârsta de peste 5 luni.

Sugari cu insuficiență hepatică sau renală - deoarece nu există date, administrarea medicamentului nu este recomandată în cazul sugarilor cu insuficiență hepatică sau renală.

Mod de administrare - administrare orală.

HEMANGIOL trebuie administrat direct în cavitatea bucală a copilului utilizând seringă gradată pentru administrare orală, calibrată în mg de propranolol bază, furnizată împreună cu flaconul de soluție orală. Flaconul nu trebuie agitat înainte de utilizare. Dacă este necesar, medicamentul poate fi diluat într-o cantitate redusă de lapte pentru sugari sau suc de portocale și/sau mărar adaptat vârstei copilului. Medicamentul nu trebuie pus în biberonul complet plin. Amestecarea se poate face cu o linguriță (aproximativ 5 ml) de lapte pentru sugari, în cazul copiilor cu greutatea de până la 5 kg, sau cu o lingură (aproximativ 15 ml) de lapte sau suc de fructe, în cazul copiilor cu greutatea de peste 5 kg, administrate în biberonul sugarului. Amestecul trebuie utilizat în decurs de 2 ore. HEMANGIOL și hrana trebuie administrate de către aceeași persoană, pentru a evita riscul de hipoglicemie. Dacă este vorba despre persoane diferite, buna comunicare dintre acestea este esențială pentru siguranța copilului.

Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, MagnaPharm Marketing & Sales România SRL, a solicitat **reevaluarea** medicamentului cu DC HEMANGIOL 3,75 mg/ml soluție orală (DCI PROPRANOLOLUM) pentru indicația terapeutică :

„HEMANGIOL este indicat în tratamentul hemangiomului infantil proliferativ pentru care este necesară terapie sistemică:

- *hemangiom care prezintă risc vital sau funcțional,*
- *hemangiom ulcerat dureros și/sau care nu răspunde la măsuri simple de îngrijire a leziunilor,*
- *hemangiom cu risc de cicatrici permanente sau desfigurare.*

Tratamentul trebuie să fie inițiat la sugari cu vârsta cuprinsă între 5 săptămâni și 5 luni”,

conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr.7 „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă”, ca urmare a depunerii la dosar ca elemente suplimentare, a autorizației de desfășurare pe teritoriul României a studiului clinic „A randomized, controlled, multidose, multicenter, adaptive phase II/III study in infants with proliferating infantile hemangiomas requiring systemic therapy to compare four regimens of propranolol (1 or 3 mg/kg/day for 3 or 6 months) to placebo (double blind)” și a raportului final al acestuia.

Menționăm că, la data prezentei evaluări, DCI PROPRANOLOLUM este rambursat în Listă în baza unui contract cost-volum pentru indicația de la punctul 1.9, conform *Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 329 cod (C07AA05): DCI PROPRANOLOLUM (soluție orală)* aprobat și inclus în OMS/CNAS nr.564/499/2021 actualizat, introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

Caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Hemangiomul infantil (HI) este o tumoră benignă datorată proliferării cutanate a celulelor endoteliale vasculare. Este cea mai frecventă tumoră din copilărie, cu o prevalență cuprinsă între 3 și 10% (aproximativ 5% dintre sugari înainte de vârsta de 1 an și până la 10% la prematuri). Hemangiomul apare de obicei înainte de prima lună de viață (70% în decurs de 2 săptămâni de la naștere), cea mai mare parte a creșterii sale având loc în primele 5 luni și afectează mai frecvent fetele (raport: 2-3/1). Au fost identificați mai mulți factori de risc, precum greutatea mică la naștere sau prematuritatea extremă, antecedentele familiale de hemangiom, vârsta maternă avansată, sarcina multiplă sau chiar preeclampsia maternă.

Clasificarea Societății Internaționale pentru Studiul Anomaliilor Vasculare (ISSVA), actualizată în 2018, distinge două tipuri de anomalii vasculare: tumorile vasculare (leziuni cu proliferare celulară evidentă, benigne sau maligne) și malformațiile vasculare, datorate unei tulburări înnăscute a morfogenezei vasculare. Hemangioamele infantile aparțin grupului de tumori vasculare benigne.

Diagnosticul este în esență clinic și poate necesita uneori imagistică (ecografia Doppler). Acestea sunt cel mai adesea umflături, ușor calde la atingere, care nu sunt pulsatile. Leziunile se diferențiază prin aspectul clinic: hemangiom superficial cunoscut sub numele de „tuberos” (55%, de culoare roșu aprins), hemangiom profund cunoscut sub denumirea de „cavernos” sau „subcutanat” (15%, mai elastic și mai neted ca și consistență, prezentând noduli albaștrui sau de culoare normală a pielii), și hemangiom mixt (30%). În plus, amploarea leziunilor face posibilă distingerea unui hemangiom localizat sau focal (75%) de un hemangiom segmentar mai extins (25%, asociat cu un risc crescut de complicații și care necesită cel mai adesea tratament). În cele din urmă, hemangioamele sunt localizate în principal pe cap (40%) și gât (20%), dar pot fi prezente pe restul corpului (piept, membre, mâini și fese). Localizările viscerale (laringiene, hepatice sau retroorbitale) pot însoți prezența hemangioamelor cutanate și sunt adesea sinonime cu complicațiile.

Hemangioamele sunt absente la naștere și se dezvoltă în 3 faze:

- o fază de proliferare, caracterizată printr-o creștere rapidă a dimensiunii tumorii în primele 3 până la 6 luni;
- o fază de stabilizare, de durată variabilă, cu o oprire a creșterii hemangiomului și o regresie a dimensiunii acestuia;
- o fază de involuție spontană, caracterizată printr-o scădere lentă și progresivă pe mai mulți ani (2 până la 7 ani) a măririi leziunii până la dispariția completă în majoritatea cazurilor, care pot da naștere la efecte secundare mai mult sau mai puțin semnificative, cum ar fi țesut fibro-adipos rezidual, telangiectazii cutanate sau chiar cicatrici.

În marea majoritate a cazurilor, hemangioamele regresează spontan, fără efecte secundare, în lipsa tratamentului terapeutic. Cu toate acestea, în 10 până la 12% din cazuri, hemangioamele pot necesita tratament sistemic din faza proliferativă, când sunt asociate cu complicații:

- amenințarea prognosticului funcțional al sugarului: se referă în principal la forme periorificiale (orbitopalpebrale, auriculare, labiale, vârful nasului), peri-mamelon, mână și picior;
- amenințătoare de viață, în special în cazul localizărilor viscerale: hemangioame subglotice sau ale căilor aeriene superioare care pot provoca detresă respiratorie, insuficiență cardiacă asociată cu un hemangiom cutanat sau hepatic gigant;
- estetic: telangiectazii cutanate sau țesut fibro-adipos rezidual care pot duce la cicatrizare sau desfigurare permanentă;
- sau cu risc de ulcerație dureroasă: principala complicație, care se referă în principal la hemangioamele superficiale din zona șezutului (fese, vulvă), buzelor sau pliurilor gâtului.

Înainte de utilizarea propranololului, când era necesar tratamentul medicamentos, managementul pacientului se baza pe:

- terapie cu corticosteroizi de primă linie (betametazonă, prednison, dexametazonă, prednisolon, metilprednisolon), în doze inițiale de 2 până la 5 mg/kg/zi, oral sau sistemic sau local (off-label). Cu toate acestea, deși terapia cu

corticosteroizi oprește creșterea hemangiomului, rareori îi reduce dimensiunea și este, de fapt, considerat un tratament stabilizator, care este relativ slab tolerat.

- vincristină și interferon alfa 2a, cu proprietăți anti-angiogenice, utilizate ca tratament de linia a doua (off-label), în cazul eșecului terapiei cu corticosteroizi sau a unui prognostic care pune viața în pericol. Deși eficiente, aceste tratamente nu mai sunt recomandate pentru hemangioamele infantile din cauza toxicității lor hematologice și neurologice.

În prezent, propranololul oral în doză de 2 până la 3 mg/kg/zi este recomandat ca tratament de primă linie pentru hemangioamele infantile proliferative care necesită tratament sistemic. HEMANGIOL (propranolol) este singurul tratament pe bază de propranolol cu autorizație de introducere pe piață pentru această indicație. Reamintim că, la data prezentei evaluări, DCI PROPRANOLOLUM este rambursat în Listă în baza unui contract cost-volum pentru indicația de la punctul 1.9, conform *Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 329 cod (C07AA05): DCI PROPRANOLOLUM (soluție orală)* aprobat și inclus în OMS/CNAS nr.564/499/2021 actualizat.

Tratamentele chirurgicale și cu laser sunt utilizate de obicei până la vârsta de 3 până la 5 ani. Efectele adverse ale anesteziei și riscul de sângerare fac ca intervenția chirurgicală să fie nefavorabilă pentru majoritatea pacienților. Sângerarea semnificativă poate apărea în timpul procedurilor chirurgicale ale HI datorită vascularizației HI.

Intervenția chirurgicală poate fi necesară la pacienții cu HI obstruative iminente care pun viața în pericol sau anumite HI care nu răspund la terapia farmacologică. Intervențiile chirurgicale sunt utilizate în asociere cu farmacoterapie, dacă nu sunt contraindicate. Terapia cu laser nu este recomandată pentru tratamentul HI la sugari din cauza riscului de ulcerare, dar este utilizată pentru tratarea modificărilor cutanate reziduale și a cicatricilor după rezolvarea HI.

Eficacitate și siguranță clinică – Studiul V00400 SB 201

Eficacitatea propranololului la sugari (cu vârsta cuprinsă între 5 săptămâni și 5 luni la începerea tratamentului) cu hemangiom infantil proliferativ pentru care este necesară terapie sistemică a fost demonstrată într-un studiu pivot randomizat controlat, multicentric, multidoză, adaptativ de fază II/III având drept scop compararea a patru scheme terapeutice ale propranololului (1 sau 3 mg/kg și zi pentru 3 sau 6 luni) cu placebo (dublu orb).

Tratamentul a fost administrat unui număr de 456 de pacienți (401 cu Propranolol la o doză de 1 sau 3 mg/kg și zi pentru 3 sau 6 luni; 55 Placebo), incluzând o fază de stabilire treptată a dozei pe o perioadă de 3 săptămâni. Pacienții (71,3% de sex feminin, 37% cu vârsta cuprinsă între 35 și 90 de zile și 63% cu vârsta cuprinsă între 91 și 150 de zile) au prezentat un hemangiom țintă la nivelul capului în proporție de 70%, iar majoritatea hemangioamelor infantile au fost localizate (89%). Succesul tratamentului a fost definit ca o resorbție completă sau aproape completă a hemangiomului țintă, care a fost stabilită prin evaluări independente centralizate în orb realizate pe fotografii din săptămâna 24, în absența întreruperii premature a tratamentului.

După 24 de săptămâni de tratament, schema de tratament cu 3 mg/kg și zi timp de 6 luni (selectată la finalul părții de fază II a studiului) a înregistrat o rată de succes de 60,4% față de 3,6% în lotul placebo (valoare $p < 0,0001$). La subgrupele vârstă (35-90 de zile / 91-150 de zile), sex și localizare a hemangiomului (cap / corp) nu s-au înregistrat diferențe în răspunsul la propranolol. O ameliorare a hemangiomului a fost observată la 5 săptămâni de tratament cu propranolol la 88% dintre pacienți. 11,4% dintre pacienți au trebuit să reia tratamentul după întreruperea acestuia.

În a 96-a săptămână de urmărire după întreruperea tratamentului, la pacienții cu resorbție completă sau aproape completă a hemangiomului la 24 de săptămâni, a fost observată o menținere a răspunsului la 35/61 (57%) pacienți din grupul propranolol 3 mg/kg/zi timp de 6 luni și 2/2 pacienți din grupul placebo.

De remarcat că datele din Studiul 201 demonstrează eficacitatea propranololului 3 mg/kg/zi față de placebo în ceea ce privește resorbția completă sau aproape completă a hemangiomului (succes), pe baza unui criteriu de judecată axat pe o evaluare fotografică nestandardizată a suprafeței, grosimii și culorii hemangiomului. Cu toate acestea, componenta subcutanată a hemangiomului este cea care influențează resorbția. Nu a existat o evaluare hemodinamică locală (flux și rezistență vasculară etc.) care să fi permis cuantificarea modificărilor componentei subcutanate a hemangiomului în funcție de tratament.

Datorită alegerii placebo ca și comparator, cele mai severe forme de hemangiom infantil nu au fost incluse în acest studiu, făcând imposibilă transpunerea rezultatelor studiului 201 la populația din APP și care va trebui tratată în practica clinică.

Din păcate, nu există date comparative față de corticosteroizi; având în vedere că aceste medicamente sunt indicate în formele severe de hemangioame infantile, ar fi fost util de demonstrat că propranololul evită administrarea pe termen lung (≥ 6 luni) a dozelor mari de corticosteroizi la sugari.

Toleranță

Cele mai frecvente evenimente adverse au fost diareea, rinofaringita, febra, bronșita, tusea și infecția tractului respirator superior. Dintre cele 33 de evenimente adverse grave observate la 6% dintre pacienți, se remarcă bronșita obstructivă, un bloc atrioventricular de gradul doi la un pacient cu patologie cardiacă preexistentă și bradicardie. Nu s-au produs decese pe perioada de derulare a studiului.

În literatura de specialitate, dar și într-un program de autorizare temporară a utilizării efectuat cu HEMANGIOL, există dovezi cu privire la eficacitatea propranololului la pacienți cu hemangiom cu risc ridicat.

Studiu retrospectiv (China)(6)

Obiectivul studiului l-a constituit evaluarea eficacității și siguranței comprimatelor de propranolol și a soluției orale la sugarii cu IH cu risc ridicat.

Studiul de cohortă retrospectiv a implicat 234 de pacienți cu diagnostic clinic de IH cu risc crescut care au fost tratați cu propranolol în perioada august 2018 – februarie 2023 (comprimate de propranolol, 168 pacienți;

propranolol soluție orală, 66 pacienți). Toți pacienții au fost evaluați în spital la inițierea tratamentului și în ambulatoriu în timpul tratamentului. Indicele de activitate și severitate a hemangiomului a fost utilizat pentru a monitoriza activitatea clinică a hemangiomului după tratamentul cu propranolol.

Comprimatele de propranolol au fost administrate la fiecare 8 h pe cale orală, după cum urmează: 0,5 mg/kg/zi în prima zi; 1,0 mg/kg/zi în a 2-a zi; cu creșterea treptată până la doza țintă de întreținere de 1,5 mg/kg/zi în a 3-a zi. Soluția orală de propranolol a fost administrată la fiecare 12 h, după cum urmează: 0,5 mg/kg/zi doză inițială pentru prematuri; 1,0 mg/kg/zi pentru sugarii la termen; o evaluare de urmărire la 2 săptămâni după excluderea contraindicațiilor a fost efectuată la o doză de întreținere de 1,5 mg/kg/zi pentru prematuri și 2,0 mg/kg/zi pentru sugarii la termen, care a fost conformă cu ghidul internațional.

Rezultate: Pe baza indicelui de activitate și severitate a hemangiomului, a avut loc o îmbunătățire cu 66,52% și 69,15% la grupele cu comprimat de propranolol și, respectiv, soluție orală. 23,21% dintre pacienții din grupul cu comprimate de propranolol și 42,42% din grupul cu soluție orală au obținut o îmbunătățire a scorului > 75% ($X^2 = 8,557$; $P = 0,003$). Reacțiile adverse au apărut la 34 (20,24%) și la 11 pacienți (16,67%) din grupul cu propranolol și, respectiv, cu soluție orală. Cea mai frecventă reacție adversă în grupul cu comprimate de propranolol a fost anomaliiile funcției hepatice datorate creșterii ușoare a enzimelor hepatice ($X^2 = 4,09$; $P = 0,045$).

Concluzie: Atât comprimatele de propranolol, cât și soluția orală au avut eficacitate pozitivă la pacienții cu IH cu risc ridicat, însă mai mulți pacienți din grupul cu soluție orală de propranolol au obținut o îmbunătățire cu >75% a scorului, comparativ cu grupul cu comprimate de propranolol. Nu au apărut reacții adverse care să pună viața în pericol în niciunul dintre grupuri, iar anomaliiile funcției hepatice au apărut cu probabilitate mai mare la pacienții tratați cu comprimate de propranolol.

PRECIZARE SETS

Magnapharm Marketing & Sales România SRL a depus la dosar autorizația de desfășurare a studiului clinic intervențional de fază II/III, Protocol V00400SB201, versiunea 7/29.11.2010 și raportul final al studiului, care dovedesc desfășurarea acestuia pe teritoriul României.

Titlul studiului: „A randomized, controlled, multidose, multicenter, adaptive phase II/III study in infants with proliferating infantile hemangiomas requiring systemic therapy to compare four regimens of propranolol (1 or 3 mg/kg/day for 3 or 6 months) to placebo (double blind)”.

Studiul s-a desfășurat în 6 centre din România. Rezultatele de eficacitate și siguranță au fost prezentate mai sus (4).

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 9 iulie 2020, ca urmare a reevaluării medicamentului HEMANGIOL (Propranolol) pentru indicația de la punctul 1.9, a menținut **beneficiul important** acordat acestei terapii la evaluarea anterioară din 25 iunie 2014.

Astfel, Comisia consideră că noile date disponibile, în special rezultatele studiului de urmărire privind utilizarea HEMANGIOL în practica clinică reală, nu sunt de natură să modifice concluziile avizului său anterior din 25 iunie 2014.

NICE/SMC

Conform informațiilor de pe site-urile oficiale NICE și SMC, nu există publicate până la data prezentă rapoarte de evaluare pentru medicamentul HEMANGIOL (Propranolol), pentru indicația de la punctul 1.9.

IQWIG/G-BA

Concluziile dosarului de evaluare IQWIG A14-29/26.11.2014 referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional al Propranolol comparativ cu terapia de comparație adecvată (ACT), pentru indicația de la punctul 1.9, sunt prezentate în tabelul nr. 1 de mai jos.

Tabel nr. 1: Propranolol - probabilitatea și amploarea beneficiului adițional

<i>Indicație</i>	<i>Terapia de comparație adecvată^a</i>	<i>Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional</i>
<i>Tratamentul hemangiomului infantil proliferativ care necesită terapie sistemică:</i>	<i>Tratament individual. Trebuie luate în considerare specificațiile RCP-urilor respective ale medicamentelor utilizate pentru tratament.</i>	<i>Beneficiul adițional nu este dovedit</i>
<i>- Hemangiom care prezintă risc vital sau funcțional</i>		
<i>- Hemangiom ulcerat dureros și/sau care nu răspunde la măsuri simple de îngrijire a leziunilor</i>		<i>Beneficiul adițional nu este dovedit</i>
<i>- Hemangiom cu risc de cicatrici permanente sau desfigurare</i>		<i>Indiciu de beneficiu adițional major^b</i>
<i>a: Prezentarea ACT specificată de G-BA</i> <i>b: Pentru pacienții pentru care așteptarea vigilentă în sensul tratamentului individual este o opțiune ca ACT</i> <i>ACT: terapia comparativă adecvată</i>		

G-BA ia decizia finală cu privire la beneficiul adițional.

Conform deciziei G-BA publicată la data de 11.03.2015 pe site-ul oficial, beneficiul adițional al Propranolol în raport cu terapia de comparație adecvată, pentru indicația de la punctul 1.9, este următorul:

a). Pacienți cu hemangiom care prezintă risc vital sau funcțional

b). Pacienți cu hemangiom ulcerat dureros și/sau care nu răspunde la măsuri simple de îngrijire a leziunilor

Terapia de comparație adecvată pentru propranolol pentru tratamentul hemangioamelor infantile proliferative care necesită terapie sistemică este: un tratament specific pacientului.

Amploarea și probabilitatea beneficiului adițional în comparație cu terapia de comparație adecvată (tratament specific pacientului): **dovada unui beneficiu adițional necuantificabil.**

c). Pacienți cu hemangiom cu risc de cicatrici permanente sau desfigurare

Terapia de comparație adecvată pentru propranolol pentru tratamentul hemangioamelor infantile proliferative care necesită terapie sistemică este: un tratament specific pacientului.

Amploarea și probabilitatea beneficiului adițional în comparație cu terapia de comparație adecvată (tratament specific pacientului – abordare de așteptare atentă): **indiciu de beneficiu adițional semnificativ.**

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Propranololum și DC HEMANGIOL 3,75 mg/ml soluție orală este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în **18** state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria și Danemarca (rambursare individuală), Belgia (100% ambulatoriu+spital), Bulgaria (100% spital), Croația (100%), Cehia (100% ambulatoriu+spital - rambursare restricționată), Finlanda (100% spital, 40% ambulatoriu [co-plată pacient; dacă co-plata depășește 605,13 E/an: rambursare integrală]), Franța (100% spital, 65% ambulatoriu, 35% asigurare suplimentară sau CCMU), Germania (100% ambulatoriu+spital), Grecia (100% ambulatoriu+spital), Italia (100%), Luxemburg (100% ambulatoriu+spital), Țările de Jos (100% ambulatoriu+spital), Portugalia (100% spital), Slovacia (100% ambulatoriu+spital), Slovenia (70% spital), Spania (100% ambulatoriu+spital) și Suedia (100%). De reținut faptul că Elveția și Norvegia nu reprezintă state membre UE și, ca urmare, rambursarea la nivelul acestora nu au fost luate în considerare.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Ghidurile pentru abordarea tratamentului HI variază minim, cu intenția ca abordarea tratamentului H să fie individualizată, bazată pe dimensiunea leziunii, morfologia, localizarea, prezența sau posibilitatea complicațiilor, potențialul de cicatrizare sau desfigurare, vârsta pacientului și rata de creștere sau involuție la momentul evaluării.

Toți sugarii cu hemangioame care sunt suspectate că necesită tratament ar trebui îndrumați cât mai curând posibil către un specialist în tratamentul anomaliilor vasculare, de preferință până în a 5-a săptămână de viață.

Terapiile medicamentoase pentru hemangioame sunt cele mai eficiente atunci când tratamentul este inițiat cât mai devreme în faza proliferativă a hemangiomului, în mod ideal în primele două-trei luni după naștere. Mai jos sunt prezentate opțiunile terapeutice ale medicinei moderne (9).

1. Betablocanți

Propranolol

În prezent, în absența contraindicațiilor, propranololul, un beta-blocant neselectiv, reprezintă prima linie de tratament pentru hemangioamele cu risc crescut/complicate, inclusiv hemangioame mari cu risc crescut de cicatrizare sau desfigurare, hemangioame care pun viața în pericol, hemangioame care prezintă riscuri funcționale și hemangioame ulcerate care nu răspund la tratamentul standard de îngrijire.

Pacienții care iau în considerare terapia cu propranolol ar trebui să fie supuși unei evaluări amănunțite înainte de tratament. Evaluarea include un istoric medical detaliat, cu accent pe sistemul cardiovascular și anomalii respiratorii, precum și antecedente familiale de bloc atrio-ventricular sau aritmie. Un examen fizic include și evaluări cardiace și pulmonare ca măsurători ale semnelor vitale, ritmului cardiac și tensiunii arteriale.

Tratamentul cu propranolol este contraindicat sugarilor și copiilor cu șoc cardiogenic, bradicardie sinusală cronică și semnificativă, hipotensiune arterială cronică și semnificativă, bloc atrio-ventricular de grad mai mare ca I, insuficiență cardiacă, bronhospasm, hipersensibilitate la propranolol și prematuri cu vârsta corectată < 5 săptămâni (vârsta postnatală în săptămâni minus numărul de săptămâni premature). Pacienții cu episoade de hipoglicemie, respirație șuierătoare, tensiune arterială sau ritm cardiac în afara intervalului normal sau sindromul PHACE(S) necesită precauție specială.

Tratamentul se inițiază imediat cu propranolol oral după mese pentru a reduce riscul de hipoglicemie, în doză de 1 mg/kg/zi împărțit în două doze, crescând doza la 2 mg/kg/zi în două prize divizate după o săptămână și apoi până la 3 mg/kg/zi în două prize divizate, în funcție de severitatea hemangiomului și răspunsul clinic al pacientului. Cu controale regulate ale evaluării răspunsului și ajustarea dozei pentru creșterea în greutate, tratamentul cu propranolol este de obicei întrerupt la vârsta de 12-18 luni, dar poate dura mai mult la unii pacienți. Reculul de creștere, în special atunci când terapia este întreruptă înainte de vârsta de 9 luni, la sexul feminin, în cazul localizării hemangiomului în zona capului și gâtului sunt relativ frecvente (19-25%) după încetarea terapiei și un număr mic de IH sunt rezistente la propranolol. Incidența estimată a IH rezistentă la propranolol este < 1%, definită ca o creștere continuă a hemangiomului în timpul fazei proliferative sau nicio reducere a dimensiunii acestuia în timpul fazei post-proliferative, după cel puțin 4 săptămâni de administrare a propranololului oral în doză de ≥ 2 mg/kg/zi.

În cazul pacienților cu hemangioame superficiale mici, propranololul topic este disponibil sub formă de creme, unguente și geluri preparate cu formulări galenice cu concentrații variind de la 0,5% la 5%. Până în prezent, s-au

observat doar efecte secundare locale minore, inclusiv iritație, roșeață și descuamare a zonei tratate, fără efecte secundare sistemice.

Timolol

Timololul topic, ca beta-blocant neselectiv, a fost inițiat în tratamentul hemangioamelor superficiale de grosime redusă (<2 mm grosime), precum și în tratamentul ulcerărilor minore și pentru a minimiza reboundul de creștere la copiii tratați cu propranolol oral. Tratamentul constă în soluție de maleat de timolol 0,5%, una până la două picături de două până la trei ori zilnic, până când pacientul împlinește vârsta de 12 luni sau până la obținerea unei îmbunătățiri satisfăcătoare. Timololul topic este în general bine tolerat, cu efecte adverse minime, precum eczemă, iritație locală, ulcerăție, erupții cutanate, descuamare, eritem și bronhospasm, de obicei fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

Alte betablocante

Conform studiilor disponibile până în prezent, utilizarea atenololului ca β 1-blocant hidrofil selectiv, în doză de 1 mg/kg/zi, este sigur și eficient. Comparativ cu propranolol, a avut o eficacitate comparabilă, cu mai puține efecte secundare (fără hipoglicemie semnificativă, au apărut bronhospasm, bradicardie sau hipotensiune arterială).

Nadolol, ca beta-blocant neselectiv, a prezentat o medie mai bună a involuției și a decolorării, comparativ cu propranololul, în doze crescătoare până la 2 mg/kg/zi. Efectele secundare au apărut cu o frecvență similară față de propranolol și au inclus în principal infecții ale tractului respirator superior, diaree, vărsături și tulburări de somn. De remarcat un posibil deces asociat la un sugar tratat cu nadolol, raportat în literatura de specialitate.

Carteololul, un alt beta-blocant neselectiv, a demonstrat acțiune topică de succes, cu rezultate bune obținute în cazul administrării timpurii și evitarea afectării funcționale.

În hemangiomul subglotic, tratamentul cu beta-blocantul cardioselectiv acebutolol, 8 mg/kg/zi, poate fi eficient, fără manifestarea efectelor secundare.

Sunt necesare studii suplimentare, care să se concentreze în special pe farmacocinetica acestor medicamente la sugari.

Corticosteroizii

Așa cum am prezentat anterior, înainte de introducerea beta-blocantelor în tratamentul HI, corticosteroizii sistemici au reprezentat principalul tratament al HI o perioadă lungă de timp. Cu toate acestea, ei sunt încă folosiți în prezent la pacienții cu hemangioame complicate la care tratamentul cu beta-blocante este contraindicat. De asemenea, sunt utilizați în combinație cu beta-blocante pentru a scurta timpul de răspuns în cazurile selectate. Pot fi administrați pe cale orală, intravenoasă, intramusculară și locală, însă administrarea lor sistemică pe termen lung în doze mari poate duce la diferite efecte secundare nedorite.

Sirolimus (Rapamycin) - Sirolimus, un inhibitor mTOR, a apărut ca o opțiune pentru tratamentul persoanelor inoperabile cu HI care răspund inadecvat la tratamentul de primă linie cu propranolol și/sau prednisolon. S-a dovedit

că sirolimus reduce auto-reînnoirea celulelor stem ale HI, reduce diferențierea acestora, reduce proliferarea celulelor GLUT1+, inhibă vasculogeneza și facilitează regresia vasculaturii, însă rolul și eficacitatea sa trebuie încă clarificate în cercetările viitoare. Datorită efectelor adverse precum imunosupresia, tulburările metabolice și potențiala toxicitate renală, este necesară monitorizarea terapeutică a medicamentului pentru a asigura nivelurile serice adecvate. Cercetările viitoare vor oferi răspunsuri cu privire la cea doza eficientă și durata tratamentului.

Imiquimod - Imiquimod, un derivat de imidazochinolină amină, cu capacitatea sa de a induce producerea de interferon, a factorului de necroză tumorală-alfa și a factorului de antiangiogeneză celular inhibitor al metaloproteinei matriceale, sub formă de cremă imiquimod 5%, a fost o alternativă terapeutică interesantă care a accelerat involuția HI-urilor superficiale. Timolol maleat a arătat efecte mai bune pentru involuția culorii, timpul de debut și efectele secundare decât imiquimod.

Scleroterapia

Scleroterapia este o metodă simplă, ușor de utilizat și eficientă, dar încă puțin studiată pentru tratarea HI. Agenții sclerozanți perturbă membranele celulare, provocând tromboză, obliterarea lumenului vascular și deteriorarea ireversibilă a endoteliului vascular. Dintre acești agenți, cei care au fost testați în HI includ polidocanol, tetradecil sulfat de sodiu, bleomicină, oleat de etanolamină, etc., cu indicația că polidocanolul este cel mai frecvent utilizat având în vedere efectul anestezic adițional, toxicitatea scăzută și riscul scăzut de reacții alergice.

În cazurile în care farmacoterapia nu are un efect satisfăcător, terapia cu laser sau tratamentul chirurgical pot fi recomandate.

Terapia laser

Terapia laser poate fi benefică la pacienții cu leziuni mici, superficiale sau ulcerate, precum și post-involuție eritem și telangiectazie, în timp ce în cazul leziunilor mai mari se poate combina cu beta-blocante orale, oferind beneficii suplimentare tratamentului. În plus față de asocierea cu propranololul oral, laserul colorant a arătat, de asemenea, rezultate excelente în asociere cu timolol topic. Momentul ideal al utilizării terapiei laser în HI rămâne incert, dar s-a stabilit că hemangioamele involutive răspund mai bine decât leziunile cu proliferare activă și astfel laserul poate fi cel mai util pentru accelerarea cursului clinic al leziunii care involvează activ.

Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical se aplică de obicei leziunilor involutive cu cicatrici reziduale sau piele laxă. Chirurgia poate fi luată în considerare și pentru hemangioamele sever ulcerate care sunt rezistente la alte terapii și în cazurile de HI cu risc vital și funcțional. Dacă există o recomandare pentru tratamentul chirurgical, acesta este cel mai bine să fie efectuat înainte de al patrulea an de viață pentru prevenirea morbidității psihosociale.

În cazurile rare de hemangioame mari, viscerale (în special hemangioame hepatice) și a celor cu complicații de hemoragie, embolizarea arterială reprezintă o opțiune de tratament. Embolizarea poate fi luată în considerare în

leziunile care sunt refractare la terapia medicală, în cazurile de leziuni ale organelor sau insuficiență cardiacă, sau care nu sunt potrivite pentru intervenția chirurgicală.

În concluzie, HEMANGIOL (propranolol) este singurul tratament pe bază de propranolol cu autorizație de introducere pe piață pentru tratamentul sistemic al hemangiomului infantil proliferativ la sugari cu vârsta cuprinsă între 5 săptămâni și 5 luni.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Conform datelor de eficacitate ale studiului V00400 SB 201, care a stat la baza autorizării Hemangiol, după 24 de săptămâni de tratament, schema de tratament cu 3 mg/kg și zi timp de 6 luni (selectată la finalul părții de fază II a studiului) a înregistrat o rată de succes de 60,4% față de 3,6% în lotul placebo (valoare $p < 0,0001$). O ameliorare a hemangiomului a fost observată la 5 săptămâni de tratament cu propranolol la 88% dintre pacienți, iar 11,4% dintre pacienți au trebuit să reia tratamentul după întreruperea acestuia.

În a 96-a săptămână de urmărire după întreruperea tratamentului, la pacienții cu resorbție completă sau aproape completă a hemangiomului la 24 de săptămâni, a fost observată o menținere a răspunsului la 35/61 (57%) pacienți din grupul propranolol 3 mg/kg/zi timp de 6 luni și 2/2 pacienți din grupul placebo (analiza descriptivă).

Prin urmare, Hemangiol determină o menținere a răspunsului terapeutic pe o durată mai mare de 3 luni.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Orphanet clasifică anumite tipuri rare de hemangioame infantile, care nu fac obiectul prezentei evaluări (10).

5. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	

3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă	45*
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	0
TOTAL	90

*) Cele 45 de puncte substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la pct. 1 și 2 ale tabelului.

6. CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI

Hemangiomul infantil reprezintă o tumoră benignă, care, datorită posibilelor complicații, poate afecta prognosticul estetic, funcțional sau vital al copiilor.

HEMANGIOL (propranolol) reprezintă un tratament curativ de primă linie al hemangioamelor infantile proliferative care necesită tratament sistemic.

Ca urmare a reevaluării medicamentului pe baza elementelor suplimentare prezentate de MagnaPharm Marketing & Sales România SRL și în acord cu prevederile legislative ale O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, recomandăm **rambursarea necondiționată** a medicamentului cu DCI PROPRANOLOLUM și DC HEMANGIOL 3,75 mg/ml soluție orală, pentru indicația „HEMANGIOL este indicat în tratamentul hemangiomului infantil proliferativ pentru care este necesară terapie sistemică:

- hemangiom care prezintă risc vital sau funcțional,
- hemangiom ulcerat dureros și/sau care nu răspunde la măsuri simple de îngrijire a leziunilor,

- hemangiom cu risc de cicatrici permanente sau desfigurare.

Tratamentul trebuie să fie inițiat la sugari cu vârsta cuprinsă între 5 săptămâni și 5 luni”,

cu mențiunea că DCI PROPRANOLOLUM soluție orală este deja inclus, în prezent, în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Sublista C, SECȚIUNEA C3 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază copiii până la 18 ani, tinerii de la 18 la 26 de ani dacă sunt elevi, ucenici sau studenți, dacă nu realizează venituri, precum și gravide și lehuze, în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 100% din prețul de referință, tratamentul cu acesta efectuându-se în baza contractului cost-volum încheiat.*

Referințe bibliografice:

1. RCP HEMANGIOL: Hemangiol, INN - propranolol
2. EPAR HEMANGIOL: Hemangiol, propranolol
3. AVIS HAS: 1
4. Study Details | Study to Demonstrate the Efficacy and Safety of Propranolol Oral Solution in Infants With Proliferating Infantile Hemangiomas Requiring Systemic Therapy | ClinicalTrials.gov
5. J Pediatr Pharmacol Ther. 2020, Infantile Hemangioma: A Review of Current Pharmacotherapy Treatment and Practice Pearls: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7541030/>
6. Front Pediatr 2025, Efficacy and safety assessment of propranolol tablets vs. oral solution for infantile hemangioma: a retrospective study in China: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39967746/>
7. Raport IQWiG: A14-29 - Propranolol - Extract of dossier assessment
8. Decizie G-BA: Beschluss
9. Journ of Clin Med 2025, The Evaluation, Diagnosis, and Management of Infantile Hemangiomas—A Comprehensive Review: <https://www.mdpi.com/2077-0383/14/2/425>
10. Orphanet : Diseases

Raport finalizat în data de: 15.05.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu