



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: SIROLIMUS

INDICAȚIA: Tratamentul pacienților cu limfangioleiomiomatoză sporadică, cu boală pulmonară moderată sau funcție pulmonară în declin

Data depunerii dosarului

03.07.2019

Număr dosar

8683

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Sirolimus
- 1.2. DC: Rapamune 1 mg drajeuri
- 1.3. Cod ATC: L04AA10
- 1.4. Data eliberării APP: 27.11.2015
- 1.5. Deținătorul APP: Pfizer Limited
- 1.6. Tip DCI: orfană
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	drajeu
Concentrație	1 mg
Calea de administrare	orala
Mărimea ambalajului	cutie x 30 drajeuri

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018, actualizat

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	537,76 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	17,92 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Rapamune

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Rapamune este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfangioleiomiomatoză sporadică, cu boală pulmonară moderată sau funcție pulmonară în declin	Doza inițială de sirolimus trebuie să fie de 2 mg/zi. Concentrațiile minime de sirolimus în sângele integral trebuie să fie măsurate după 10 până la 20 de zile, iar doza se va ajusta pentru a menține concentrațiile între 5 până la 15 ng/ml. Odată ce doza de întreținere de Rapamune este ajustată, pacienții trebuie să continue cu noua doză de întreținere timp de cel puțin 7 până la 14 zile înainte de o ajustare suplimentară a dozei cu monitorizarea concentrației. Odată ce este obținută o doză stabilă, monitorizarea terapeutică a medicamentului trebuie efectuată cel puțin o dată la 3 luni.	Tratament cronic.

Informații suplimentare din RCP Rapamune:

Grupe speciale de pacienți:

Populația de rasă neagră

Un număr restrâns de informații indică faptul că primitorii de transplant renal de rasă neagră (în principal afro-americanii) necesită doze și concentrații minime de sirolimus mai mari, pentru a se obține aceeași eficacitate ca în cazul pacienților care nu sunt de culoare. Datele privind eficacitatea și siguranța sunt prea limitate pentru a se putea face recomandări specifice în privința utilizării sirolimusului la pacienții de rasă neagră.



Vârstnici

Studiile clinice cu Rapamune, soluție orală, nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârste mai mari de 65 de ani pentru a se putea determina dacă ei răspund la tratament în mod diferit față de pacienții mai tineri .

Insuficiență renală

Nu este necesară o ajustare a dozei

Insuficiență hepatică

Clearance-ul sirolimusului poate fi redus la pacienții cu insuficiență hepatică . În cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă se recomandă reducerea la aproximativ jumătate a dozei de întreținere de Rapamune. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor minime de sirolimus în sângele integral la pacienții cu insuficiență hepatică .Nu este necesară modificarea dozei de încărcare cu Rapamune.

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, după o ajustare de doză sau după doza de încărcare, din cauza întârzierii în atingerea concentrației stabile datorată unui timp de înjumătățire prelungit, monitorizarea trebuie efectuată la fiecare 5 până la 7 zile până când sunt constatate concentrații stabile la 3 determinări consecutive ale concentrațiilor minime de sirolimus.

Copii și adolescenții

Siguranța și eficacitatea Rapamune la copii și la adolescenții cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND LIMFAGIOLEIOMIOMATOZA

Linfangioleiomiomatoza (LAM) este o boală pulmonară chistică multiplă caracterizată de distrugerea chistică progresivă a anomaliilor pulmonare și limfatice, frecvent asociate cu angiomiolipoame renale (AML). LAM apare fie sporadic, fie ca o manifestare a complexului de scleroză tuberculoasă (TSC). LAM afectează femeile aproape exclusiv și apare sporadic, în aproximativ 5 persoane la 1 milion de locuitori.

Manifestarea bolii este preponderent respiratorie și include afectarea progresivă a funcției respiratorii, pneumotorax și chilotorax. Desemenea, la pacientele diagnosticate cu LAM se pot observa ascite cristaline, limfadenopatia abdominală și toracică și limfangioleiomiomatoamele. Simptomele pot să se înrăutățească în timpul sarcinii.

Funcția pulmonară, măsurată ca volumul expirator forțat în 1 secundă (FEV1), scade cu o rată de 75 până la 118 ml pe an. Majoritatea pacientelor, în decurs de 10 ani după debutul bolii dezvoltă pneumotorax, hipoxemie și insuficiență respiratorie semnificativă din punct de vedere clinic.

Sporadic LAM se datorează mutațiilor somatice asociate genelor ce cauzează scleroza tuberculoasă TSC1 și TSC2, care codifică principalele proteine de semnalizare hamartină și tuberină. Mutațiile au ca rezultat o proliferare excesivă a celulelor LAM. În TSC, se găsesc mutații germinale.

Conform studiului publicat de Harknett prevalența estimată LAM este cuprinsă între 3.3 și 7.7 pacienți la 1.000.000 femei adulte. Populația României pentru anul 2019 conform INS este de 19.432.977. Populația feminină de vârstă fertilă este de 4.658.084. Prevalența estimată pentru populația eligibilă de pacienți este cuprinsă între 15 și 36 de paciente.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Rapamune a fost desemnat ca medicament orfan în data de 14 iulie 2016 (EU/3/16/1704) și a primit autorizație de introducere pe piață în 27 noiembrie 2015. În momentul desemnării DCI Sirolimus ca orfan, această patologie afecta aproximativ 0,1 din 10 000 de persoane din Uniunea Europeană, echivalent cu aproape 5.000 persoane, fiind de 5 la 10 000 persoane .

La momentul desemnării ca medicament orfan , nu au fost autorizate metode de tratament satisfăcătoare pentru limfangioleiomiomatoza sporadică. Tratamentul pentru simptomele severe ale bolii a inclus intervenția chirurgicală și transplantul pulmonar.

Statutul de orfan a fost acordat în baza următoarelor 3 criterii:

- ♦ gravitatea patologiei;
- ♦ existența unor metode alternative pentru diagnostic, profilaxie sau terapie;
- ♦ raritatea bolii (nu afectează mai mult de 5 din 10000 de persoane din UE) iar tratamentul necesită investiții destul de mari.

Sirolimus inhibă activarea celulelor T indusă de cei mai muți stimuli, blocând transducția semnalului intracelular, atât cea calciu-dependentă cât și cea calciu-independentă. Studiile demonstrează faptul că efectele sale sunt mediate printr-un mecanism diferit de cel al ciclosporinei, tacrolimusului și altor agenți imunosupresori. Studiile experimentale sugerează faptul că sirolimusul se leagă de proteina citosolică specifică FKPB-12, iar complexul FKPB 12-sirolimus inhibă activarea factorului-țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR), o kinază de importanță critică pentru desfășurarea ciclului celular. Inhibarea mTOR conduce la blocarea anumitor căi specifice de transducție a semnalelor. Rezultatul final este inhibarea activării limfocitare, care generează imunosupresie.

LAM implică infiltrarea țesutului pulmonar cu celule de tip muscular neted care găzduiesc mutații inactivatoare ale genei complexului sclerozei tuberoase (CST) (celule LAM). Pierderea funcției genei CST activează calea de semnalizare mTOR, determinând proliferare celulară și eliberarea factorilor de creștere limfangiogeni. Sirolimus inhibă calea mTOR activat și astfel proliferarea celulelor LAM.

Siguranța și eficacitatea Rapamune pentru tratamentul LAM-S au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic multicentric, randomizat, controlat, dublu orb. Acest studiu a comparat Rapamune (doza ajustată la 5-15 ng/ml) cu placebo pentru o perioadă de tratament de 12 luni, urmată de o perioadă de observație de 12 luni la pacienții cu LAM-CST sau LAM-S. Optzeci și nouă (89) de pacienți au fost înrolați în 13 centre de studiu din Statele Unite, Canada și Japonia dintre care 81 pacienți cu LAM-S; dintre pacienții cu LAM-S, 39 de pacienți au fost randomizați să li se administreze placebo iar 42 de pacienți să li se administreze Rapamune. Criteriul cheie de includere a fost volumul expirator forțat în prima secundă (FEV1) $\leq 70\%$ din valoarea prezisă, în timpul vizitei inițiale, după bronhodilatator. Pacienții înrolați cu LAM-S au avut boală pulmonară moderat avansată, cu FEV1 la momentul inițial $49,2 \pm 13,6\%$ (media \pm DS) din valoarea prezisă. Criteriul final principal de evaluare a fost diferența ratei de modificare (panta) a FEV1 între grupuri. În timpul perioadei de tratament la pacienții cu LAM-S, panta medie \pm ES a FEV1 a fost -12 ± 2 ml pe lună în grupul placebo și $0,3 \pm 2$ ml pe lună în grupul Rapamune ($p < 0,001$). Diferența absolută între grupuri a



schimbării medii a FEV1 în timpul perioadei de tratament a fost 152 ml sau aproximativ 11% din media FEV1 la înrolare.

Comparativ cu grupul placebo, grupul sirolimus a avut îmbunătățiri de la momentul inițial până la 12 luni la măsurarea capacității vitale forțate (-12 ± 3 față de respectiv 7 ± 3 ml pe lună, $p < 0.001$). concentrația plasmatică a factorului de creștere a endoteliului vascular D (VEGF-D; $-8,6 \pm 15,2$ față de respectiv $-85,3 \pm 14,2$ pg/ml pe lună, $p < 0.001$) și calitatea vieții (scorul la scala analogă vizuală – calitatea vieții [VAS-QOL]: $-0,3 \pm 0,2$ față de respectiv $0,4 \pm 0,2$ pe lună, $p=0,022$) și performanța funcțională ($-0,009 \pm 0,005$ față de respectiv $0,004 \pm 0,004$ pe lună, $p=0,044$) la pacienții cu LAM-S. În acest interval nu a existat o diferență semnificativă între grupuri în modificarea capacității funcționale reziduale, a distanței de mers în 6 minute, a capacității de difuziune a plămânului pentru monoxid de carbon sau a scorului general al stării de bine la pacienții cu LAM-S.

4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul Sirolimus este rambursat în 16 de state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Portugalia, Spania și Suedia.

5. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni 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. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune.	55
Statutul de compensare al medicamentului cu DCI sirolimus în statele membre ale UE – 16 state	25
Total Punctaj	80

6. CONCLUZII

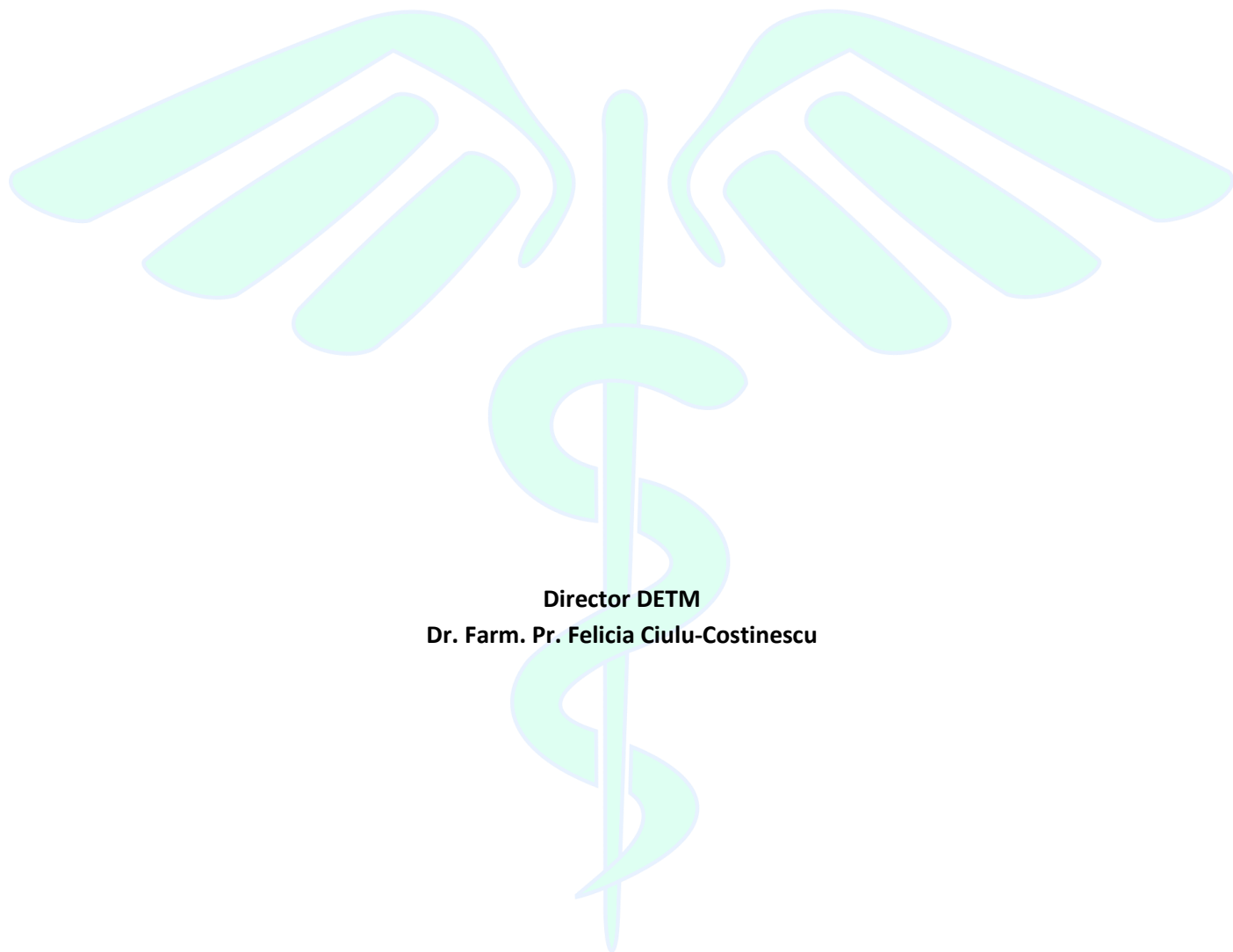
Conform O.M.S. 387/2015 care modifică și completează O.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI sirolimus întrunește** pentru indicația **„Tratamentul pacienților cu limfangioleiomiomatoză sporadică, cu boală pulmonară moderată sau funcție pulmonară în declin” punctajul de admitere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurarea, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.



7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI sirolimus având indicația *„tratamentul pacienților cu limfangioleiomiomatoză sporadică, cu boală pulmonară moderată sau funcție pulmonară în declin”*.

Raport finalizat la data de: 28.11.2019



Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

