

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

PROPRANOLOLUM

INDICAȚIA: *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

27.10.2020

Număr dosar

16995

PUNCTAJ: 75



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: 23.04.2014

1.5. Deținătorul de APP: Pierre Fabre Dermatologie reprezentată în Romania de Magnapharm Marketing Sales

1.6. Tip DCI: cunoscuta

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

<i>Forma farmaceutică</i>	<i>Soluție orală</i>
Concentrația	3,75 mg/ml
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 flacon din sticlă brună x 120 ml soluție orală

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	865,15 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	865,15 Lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Hemangiol :

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

Indicație terapeutică

- 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

Doza zilnică minimă	1 mg/kg și zi, care este împărțită în două doze separate de 0,5 mg/kg.
Doza zilnică maximă	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.
Doza zilnică medie	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.

**Durata medie a
tratamentului
conform RCP**

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.

Grupe speciale de pacienți

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 sugarii cu insuficiență hepatică sau renală.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Hemangioli a fost evaluat de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 9 iulie 2014.

Comisia a concluzionat că:

- ✚ **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Propranololum este **important** în indicația: *”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.”*

Comisia de Transparență a dat aviz favorabil pentru includerea Hemangioli în sistemul de compensare pentru această indicație.

Experții au concluzionat că, comparatorii relevanți pentru practica clinică din Franța sunt corticosteroizii indicați în formele severe ale angioamelor la sugari.

2.2. NICE

Pe website-ul National Institute for Health and Care Excellence (NICE) **nu a fost publicat** raportul de evaluare pentru medicamentul propranololum.

2.3. SMC

Raportul de evaluare aferent medicamentului Hemangioli **nu a fost publicat** de către The Scottish Medicines Consortium (SMC).

2.4. IQWiG

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) a publicat în decembrie 2014 raportul de evaluare în care se precizează că medicamentul nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator în indicația *hemangiom care prezintă risc vital sau funcțional și hemangiom ulcerat dureros și/sau care nu răspunde la măsuri simple de îngrijire a leziunilor însă demonstrează un beneficiu major în hemangiom cu risc de cicatrici permanente sau desfigurare*.

2.5 G-BA

G-BA a publicat în februarie 2015 raportul de evaluare aferent medicamentului Hemangioli. Conform raportului, acesta demonstrează un **beneficiu terapeutic adițional considerabil** față de comparator, **fără restricții** comparativ cu RCP pentru indicația menționată la punctul 1.9.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Hemangioli este rambursat în **19** state membre ale Uniunii Europene în procent de 100%: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Cehia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Italia, Luxemburg, Olanda, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Portugalia.

4. GENERALITĂȚI PRIVIND HEMANGIOMUL INFANTIL

Hemangioamele infantile (HI) reprezintă cele mai frecvente tumori benigne ale copilăriei (Luu M et al, 2013) care afectează între 4 și 6% din totalul sugarilor, bazat pe două studii prospective recente, la scară largă, conduse în Statele Unite (US) (Munden et al., 2014) și Europa (Skrobal et al. 2014).

Deși majoritatea HI nu sunt îngrijorătoare, aproximativ 12% sunt în mod semnificativ complexe, necesitând opinia specialiștilor pentru considerarea tratamentului (Drolet et al., 2013).

Hemangioamele infantile pot provoca complicații severe sau desfigurare și pot determina o potențială morbiditate semnificativă acestui segment de pacienți. (Drolet et al., 2013).

Ulcerația este cea mai frecventă complicație, cu o incidență de aproximativ 10 până la 20% (Chiller et al., 2002, Waner et al., 2003, Bauland și colab., 2011, Hochman și colab., 2014; Haggstrom și colab., 2006). Alte

complicații majore sunt obstrucția căilor respiratorii, insuficiența cardiacă, complicațiile vizuale, sângerarea gastrointestinală și impactul psihologic asupra copiilor și părinților.

Evoluția naturală a hemangiomului infantil

- Hemangioamele infantile apar în primele luni de viață și involuează înainte de vârsta de 10 ani (Chang et al., 2008; Tollefson et al., 2012; Bauland et al., 2011).
- De obicei, hemangioamele infantile nu sunt vizibile la naștere (Chang et al., 2008).
- Proliferarea rapidă începe în primele săptămâni de viață (2-4 săptămâni de la naștere) și continuă în primul an de viață (80% din dimensiunea maximă este atinsă până în luna a 5-a) (Chang et al., 2008).

Hemangioamele infantile involuează lent, din anul 1 până la finalul primului deceniu de viață, iar sechelele persistă în 69% din cazuri (Bauland et al., 2011).

La o analiză foarte atentă, la naștere se poate observa o pată albă de vasoconstricție (anemic nevus) sau, mult mai rar, o maculă roșie, deseori teleangiectazică. Atunci când este clar delimitată și omogenă, poate semăna cu o pată de vin roșu.

Majoritatea HI nu sunt vizibile la naștere, dar evoluează și de obicei devin astfel ulterior vizibile (Tollefson et Frieden, 2012; Chiller et al., 2002). De cele mai multe ori, sunt diagnosticate în primele 4-6 săptămâni de viață, cu o proliferare maximă în primele 5 luni (Chang et al., 2008).

Cele mai multe HI se dezvoltă urmând aceste trei etape tipice: creștere (proliferație), stabilizare (platou) și involuție.

Faza de creștere (proliferația)

Dimensiunea tumorii crește rapid în primul an de viață (Chang et al., 2008). În faza proliferativă, 12% dintre HI sunt asociate cu complicații care necesită îngrijire medicală (Drolet et al., 2013). Cea mai mare parte a creșterii HI (80%) se produce înainte de 5 luni (adică primele 150 de zile), conform unui studiu prospectiv cu 526 de cazuri de HI la 433 de pacienți (Chang et al., 2008). Un studiu prospectiv de mici dimensiuni a indicat recent că dezvoltarea cea mai rapidă a HI se produce înaintea primelor 8 săptămâni de viață, pe baza fotografiilor realizate de părinți la aproximativ fiecare 2 săptămâni în primele 2,5 – 6 luni de viață, în cazul a 30 de sugari (Tollefson and Frieden, 2012).

Faza stabilizării și a involuției

Faza stabilizării durează 12-36 de luni, urmată de o fază de involuție lentă, care poate dura ani în șir. Faza de involuție se încheie cu dispariția leziunii, care poate lăsa sechele mai mult sau mai puțin grave în 70% dintre cazuri

(Bauland et al., 2011), ca un reziduu de țesut adipos pe lângă un exces de piele, cicatrici atroifice datorate distrugerii țesutului elastic și chiar o deformare de cartilaj sau telangiectazii cutanate (Dreyfus et al., 2013).

Aspecte clinice

HI pot avea 3 trăsături tipice :

- **HI superficiale sau „sub formă de căpșună”**: leziuni de un roșu aprins, sub formă de plăci sau papule sau noduli mai rotunjiți și cu suprafață neregulată. Reprezintă 50-60% dintre toate HI.
- **HI profunde, „cavernoase”**: leziuni care implică dermul profund și hipodermul, noduli de culoare albastruie până la culoarea pielii, cu suprafață netedă. Reprezintă aproximativ 15% dintre toate HI.
- **HI compuse/mixte**: atât hemangioame profunde, cât și superficiale, deseori sub forma unei pete roșii peste un nodul albastrui. Reprezintă 25 - 35% dintre toate HI.

HI sunt ferme, ușor calde după palpare, de obicei nedureroase (Dreyfus et al., 2013).

Complicații ale hemangiomului infantil

Aproximativ 88% din HI se dezvoltă silențios, fără un răsunet clinic și cu evoluție pozitivă, fără a necesita vreo intervenție. În restul celor 12% dintre cazuri, se impune un consult efectuat de către un specialist pentru a se trata boala posibil letală, riscurile funcționale, HI ulcerate sau sângerânde dureroase și riscul cicatrizării sau al desfigurării permanente (Drolet et al., 2013).

HI cu risc letal

HI de la nivelul căilor respiratorii

Hemangioamele căilor respiratorii pot cauza obstrucție, care reprezintă un risc vital. Insuficiența respiratorie este un semn clinic ce ar trebui să alerteze medicul (Léauté-Labrèze et al., 2011b). HI al căilor respiratorii poate apărea în orice loc, de la nări la arborele traheobronșic. Cel mai adesea afectează regiunea subglotică (Raol et al., 2011).

Hemangioamele cu o distribuție „în zona bărbiei”, definite ca HI ce implică cel puțin 4 din cele 5 regiuni ale bărbii (regiunile periauriculare dreaptă și stângă, bărbia, buza inferioară și porțiunea anterioară a gâtului) pot fi asociate cu HI ale căilor respiratorii. Într-un studiu pe 187 de pacienți pediatrici cu HI (interval de vârstă: 4 săptămâni – 21 de ani), 16 prezentau un HI cu distribuție în zona bărbii, dintre care 10 (63%) au avut de asemenea și implicarea căilor respiratorii (Orlow et al., 1997). În practică, multe HI ale căilor respiratorii sunt descoperite în timpul unei bronhoscopii de rutină pentru identificarea unor probleme respiratorii (Léauté-Labrèze et al., 2011b).

Tratamentele obișnuite pentru HI ale căilor respiratorii sunt laringoscopia endoscopică, uneori ablația cu laser în timpul procedurii sau terapia sistemică off-label (corticosteroizi, propranolol) (Léauté-Labrèze et al., 2011b). În unele cazuri, este necesară realizarea traheotomiei (Waner et al., 2003).

HI hepatice simptomatice

HI hepatice sunt deseori asimptomatice; totuși, în cazuri rare sunt posibil letale. Printre complicațiile raportate ale HI hepatice se numără insuficiență cardiacă dacă există sunt arterio-venos semnificativ (de obicei leziuni hepatice mari), sindromul de compartiment abdominal și hipotiroidism care poate fi atribuit unei deiodări a hormonului tiroidian asociate tumorii (Holland and Drolet, 2010).

HI hepatice simptomatice se întâlnesc frecvent la pacienții cu peste 5 HI (Horie et al., 2011). În trecut și înaintea descoperirii eficacității propranololului, o parte dintre acești pacienți beneficiau de transplant hepatic. Se observă semne de insuficiență cardiacă atunci când pacienții prezintă HI imense, multiple sau hepatice (Herbreteau et al., 1997).

Majoritatea HI cu riscuri funcționale sunt peri-orificiale (Herbreteau et al., 1997).

HI Palpebrale/Peri-oculare pot fi răspunzătoare pentru ocluzia completă a câmpului vizual sau compresia ochiului și a corneei, și pot compromite funcția vizuală (Léauté-Labrèze et al., 2011b, Nguyen et al., 2009). Rezultatul poate fi reprezentat de diverse complicații oftalmice, precum ambliopie, strabism, astigmatism, obstrucția canalelor lacrimale, proptoză, ptoză și miopie.

- **HI la nivelul urechilor** pot avea drept consecință închiderea canalului auditiv, cauzând infecții și pierderea auzului.
- **HI labiale** implică dificultăți de alimentație și un posibil impact asupra dezvoltării maxilo-dentare.
- **HI nazale** au un evident rezultat estetic neplăcut, dar reprezintă și riscuri de necroză a cartilagiilor și alterarea respirației nazale.
- **HI la nivelul sânilor** pot influența dezvoltarea viitoare a glandelor mamare la fete. Dacă sunt localizate într-o regiune proeminentă, printre consecințe se numără un important rezultat estetic neplăcut.
- **HI de la nivelul mâinilor și picioarelor** împiedică flexia și extensia, conducând la dereglarea mobilității.

HI ulcerate sau dureroase care sângerează

Ulcerația este principala complicație a HI care se produce în aproximativ 10-20% din cazuri (Chiller et al., 2002; Waner et al., 2003; Bauland et al., 2011; Hochman et al., 2014; Haggstrom et al. 2006, 2007). Are tendința de a se produce disproporționat în cazul HI segmentare din zona capului și a gâtului și în cazul HI de pe perineu și buze, cu o incidență de 24-35% (Shin et al., 2007). HI superficiale ulcerează, însă nu și cele profunde.

Ulcerarea se produce deseori la 2-3 luni de la naștere, dar de multe ori poate fi identificată încă din perioada neonatală. În ciuda administrării de analgezice, poate fi extrem de dureroasă și poate genera probleme de alimentație și/sau somn. În cazurile severe, ulcerarea modifică țesuturile și are drept rezultat cicatrici mari, inestetice și dureroase. Ulcerarea poate fi complicată de infecții secundare și sângerare, care pot cauza anemie severă și care pot impune necesitatea transfuziei de sânge (Léauté-Labrèze et al., 2011b).

Ulcerările necesită îngrijirea locală a plăgilor pentru a împiedica extinderea lor, a modifica mediul local și a trata durerea asociată (Schwartz et al., 2010). Vindecarea este îndelungată și complicată (Saint-Jean et al., 2011; Hermans et al., 2011).

HI cu risc de cicatrici permanente sau desfigurare

Leziunile netratate pot lăsa sechele mai mult sau mai puțin severe precum teleangiectazii cutanate, țesut rezidual fibroadipos sau cicatrici atrofice (Bauland et al., 2011).

Conform analizei retrospective a 144 de pacienți cu semne vasculare din naștere (dintre care 44% sunt HI), pentru 13,2% dintre HI s-a recomandat rezecția chirurgicală, la o medie de vârstă de 3,8 ani, majoritatea afectând zone precum buza, vârful nasului, pleoapele sau urechile. (O'Regan et al., 2007).

5. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

La data întocmirii acestui raport, în H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, nu sunt incluse medicamente cu indicația terapeutică „*hemangiomului infantil proliferativ*„. Prin urmare, terapia suportivă reprezintă singura opțiune de tratament compensată pentru această categorie de pacienți.

5.1. 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

După faza proliferativă, majoritatea hemangioamelor infantile involuează spontan după câțiva ani. Totuși, pe lângă leziunile care rămân vizibile, unele sunt asociate cu complicații care pot reprezenta un pericol pentru viață (de exemplu, insuficiență respiratorie în cazul hemangiomului infantil (HI) de pe căile respiratorii, insuficiență cardiacă congestivă în cazul HI hepatice) sau care amenință funcțiile vitale (anizometropie, astigmatism și ambliopie în cazul HI periculare și dificultăți de alimentație în cazul HI de pe buze). Multe dintre ele, dacă rămân netratate, lasă sechele permanente (Bauland et al., 2011), care pot declanșa morbiditate psihologică, mai întâi la părinți și apoi la copiii afectați (Hochman et al., 2014). Întrucât majoritatea HI apar într-o zonă vizibilă, ele pot cauza desfigurare. Cursul incert și deseori neprevăzut al acestei boli poate genera anxietate și stres (Tanner et al., 1998; Weinstein și Chamlin, 2005).

Printre complicațiile HI se numără: desfigurare permanentă, ulceratii, sângerare, compromiterea funcției vizuale, obstrucția căilor respiratorii, insuficiență cardiacă congestivă și, rareori, deces (Drolet et al., 2013).

În afara riscurilor funcționale sau potențial letale asociate cu HI, se recunoaște din ce în ce mai mult faptul că cicatrizarea și desfigurarea sunt morbidități reale și importante care pot altera calitatea vieții (Schwartz et al., 2010; Masnari et al., 2012; Chamlin et al., 2015).

Morbiditatea asociată HI depinde în principal de dimensiune, localizarea anatomică și subtip (Haggstrom et al., 2006). De exemplu, potențialul cicatricilor permanente și al desfigurării este mai ridicat în cazul HI faciale (Hochman et al., 2014). S-a demonstrat că HI segmentare sunt de 11 ori mai des asociate cu complicații și prezintă de 8 ori mai mult necesitatea inițierii tratamentului prin comparație cu HI localizate, chiar dacă dimensiunea se află sub control (Haggstrom et al., 2007). În general, HI segmentare au rezultate mai slabe decât cele localizate (Drolet et al., 2012; Chiller et al., 2002; Waner et al., 2003).

EMA a aprobat pe 23 aprilie 2014 și FDA pe 14 martie 2014 propranolol ca fiind primul și singurul medicament existent pe piață pentru hemangiomul infantil.

O meta-analiză de amploare a raportat o rată de răspuns de 69% pentru corticosteroizi prin comparație cu 97% pentru propranolol ($p < 0.001$, Izadpanah et al., 2013). În plus, beneficiile corticosteroizilor nu sunt permanente, iar recurența dezvoltării hemangiomului infantil se produce frecvent după întreruperea tratamentului. Conform unei analize sistematice a 10 cazuri (Bennett et al., 2001), recurența dezvoltării se produce la 36% (95% interval de încredere [CI] 29-44%) odată cu micșorarea dozei, necesitând ocazional reluarea terapiei cu steroizi. În plus, utilizarea corticosteroizilor este asociată cu un profil nesatisfăcător de siguranță care include (Léauté-Labrèze et al., 2011b):

- efecte secundare temporare și benigne: modificări de creștere, schimbări comportamentale și reflux gastroesofagian.
- efecte secundare grave: hipertensiune, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă și supresia corticosuprarenaliană.

Posibilele efecte secundare sistemice ale corticosteroizilor folosiți în tratamentul hemangiomului infantil sunt motivul cel mai frecvent invocat pentru folosirea propranololului ca terapie de primă linie (Darrow et al., 2015). Așadar, corticosteroizii sunt considerați de comunitatea medicală drept tratament de a doua linie, atunci când utilizarea propranololului este contraindicată.

Utilizarea IFN alfa și a vincristinei *off-label* a fost „limitată” la cazurile severe și complicate de hemangiom infantil care nu răspund nici la preparatele cu propranolol și nici la corticosteroizi. O bună eficacitate s-a raportat în câteva cazuri. Totuși, conform opiniei experților europeni, aceste 2 terapii nu mai sunt recomandate din cauza profilului lor slab de siguranță (Hoeger et al., 2015a). Terapia *off-label* cu interferon este asociată cu diplegie spastică, un efect secundar

neurologic grav, la aproximativ 25% dintre pacienți, iar vincristina creează efecte secundare hematologice și riscul neuropatiei periferice (Hoeger et al., 2015a). Conform opiniei unui grup de experți americani, IFN alfa ar trebui să fie luat în considerare ca „ultimă soluție”, după ce s-au încercat mai întâi administrarea orală de propranolol, corticosteroizi sau vincristină (Darrow et al., 2015). În ceea ce privește vincristina, se recunoaște că acest medicament pare a fi util pentru tratarea sindromului Kasabach-Merritt rezistent la corticosteroizi (Perez Payarols et al., 1995), dar nu se recomandă drept tratament de primă linie pentru HI (Darrow et al., 2015).

Pe baza datelor din practica medicală, preparatele cu propranolol prezintă o bună eficacitate. S-a realizat o analiză sistematică a literaturii pentru a evalua rata de răspuns a pacienților care au primit propranolol (Marqueling et al., 2013). Rata de răspuns s-a încadrat între 82% și 100% (medie: 98%), în funcție de tipul hemangiomului infantil, criteriul pentru definirea răspunsului la tratament și doza și durata tratamentului.

5.2. 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

Conform unui studiu realizat de către Christine Léauté-Labrèze și colaboratorii, publicat în revista N Engl J Med în anul 2015, un studiu randomizat, controlat al propranololului oral în hemangiomul infantil a arătat că menținerea remisiunii a fost de 72 săptămâni și doar 10% dintre HI tratate cu propranolol au necesitat reintroducerea tratamentului sistemic.

Recidiva dezvoltării HI s-a observat la 5-25% dintre copiii tratați cu propranolol pe cale orală (Baqazgoitia et al., 2011; Spiteri et al., 2011; Shetata et al., 2013; Solman et al., 2014; Chai et al., 2014; Sagi et al., 2014; Wedgeworth et al., 2015; Chang et al., 2015).

Prin comparație, recidiva dezvoltării în cazul reducerii dozei s-a produs la aproximativ 1 din 3 pacienți tratați *off-label* cu corticosteroizi, care ocazional au necesitat reluarea terapiei. În cadrul unei analize sistematice a 10 studii cu 184 de pacienți, rata medie a recidivei a fost de 36%, cu CI de 95% la 29% - 44% (Bennett et al., 2001).

La pacienții tratați cu propranolol care au prezentat recidivă după ce tratamentul a încetat, doar o mică proporție a avut nevoie de al doilea curs de tratament. Într-o analiză retrospectivă a 250 de cazuri (Solman et al., 2014), 20 de pacienți (8%) au prezentat recidivă și 6 (2,4%) au avut nevoie de reluarea tratamentului. Un alt studiu retrospectiv a 158 de cazuri a indicat că 40 (25%) au prezentat recidivă după întreruperea tratamentului. Din acești 40 de pacienți, 19 (12%) au prezentat o recidivă gravă, cu o adevărată fază de redezvoltare ce a necesitat tratament, iar 21 au fost



considerate recidive minore. Propranololul a fost reintrodus pentru un al doilea ciclu (la 14 pacienți) sau mai multe (la 5 pacienți) (Ahogo et al., 2013).

Ahogo și colegii (2013) au identificat 2 factori independenți asociați cu recidiva HI: distribuția segmentară (risc de 10 ori mai mare) și prezența unei componente profunde. Nici doza de propranolol și nici vârsta la care s-a inițiat tratamentul nu au afectat riscul recidivării HI (Ahogo et al., 2013). PITCH Taskforce a confirmat că HI segmentare prezintă un risc mai mare de recidivă decât HI focale (ajustat OR 3,33, 95% CI [1.85;6.01], $p < 0.001$) (Wedgeworth et al., 2015).

Alți investigatori au susținut că durata tratamentului cu propranolol de cel puțin 12 luni a fost asociată cu un nivel mai scăzut al recidivei decât un tratament de scurtă durată (Giachetti et al., 2014). Totuși, grupul cu tratament „pe termen scurt” a fost alcătuit din 10 pacienți, dintre care 9 au fost tratați timp de 3-5 luni, adică mai puțin decât durata de tratament recomandată pentru HEMANGIOL® (6 luni).

Un studiu retrospectiv pe cohorte a investigat eficacitatea propranololului în scăderea numărului procedurilor nazale invazive pentru tratarea HI (Perkins et al., 2014). Au fost comparate trei grupuri: copii tratați pentru HI nazale înainte de descoperirea eficacității propranololului de către Dr Léauté-Labrèze (grupul 1, $n=20$), copii tratați cu propranolol în urma descoperirii (grupul 2, $n=25$) și copii tratați după descoperire, dar nu cu propranolol (grupul 3, $n=13$). Deși terapia cu propranolol nu a eliminat terapia invazivă în totalitate, copiii din grupul 2 au avut mai puțină nevoie de tratamente invazive (risc relativ, 0,44; 95% CI [0.27;0.73]), au fost supuși doar exciziei chirurgicale (0,45; [0.15;1.38]) sau doar tratamentului cu laser (0,44; 0.27-0.78) prin comparație cu cei din grupul 1 (Perkins et al., 2014).

Un studiu prospectiv mai mare, care a implicat 420 de pacienți a confirmat aceste rezultate (Coulie et al., 2015). Au fost analizate 625 HI la 113 pacienți având peste 1 HI. Aproximativ jumătate dintre pacienți au primit tratament ($n=243$, 57.9%): laser ($n=36$, cu 36 HI), corticosteroizi ($n=51$, cu 56 HI), propranolol ($n=79$, cu 89 HI) și/sau intervenție chirurgicală ($n=128$, cu 141 HI). Propranololul a fost eficace în cazul tuturor, cu excepția a 2 sugari cu HI. **Procentul pacienților care au necesitat în continuare corecție chirurgicală a sechelelor a fost mai mic pentru cei tratați inițial cu propranolol ($n=5$, 7,9%) decât pentru cei tratați cu corticosteroizi ($n=18$, 35,3%) sau fără niciun tratament medical ($n=103$ pacienți, 36,8%) ($p < 0.001$).** Corecția chirurgicală a rămas importantă pentru tratarea sechelelor, în principal rezecția reziduurilor fibro-adipoase (Coulie et al., 2015).

5.3. 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

Conform site-ului www.orphanet.com, portalul de referință în Europa pentru bolile rare și medicamentele orfane, portal finanțat inclusiv de Uniunea Europeană, hemangiomul infantil proliferativ nu este inclus pe lista bolilor rare, însă exista menționate diferite tipuri de hemangioame ca fiind listate ca boli rare (hemangiom cutanat cu atrofie musculara sau osoasa, hemangiom cavernos cerebral de tip familial, hemangiom cavernos cerebral de tip ereditar, hemangiom intraosos, hemangiom sacral etc).

6. PUNCTAJUL OBȚINUT

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 1 –beneficiu important	15	30
1.2. NICE/SMC – nu este publicat raport de evaluare	0	
1.3. IQWIG/GBA- recomandare fără restricții comparativ cu RCP	15	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 19 țări	25	25
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 PUNCTAJ		75 puncte

7. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Propranololum** întrunește punctajul de admitere **condiționată** 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, în sublista 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 cu precizarea formei farmaceutice și a concentrației, deoarece medicamentul are indicații doar pentru copii.*

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Propranololum pentru indicația:
„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”.

Raport finalizat la data de : 08.04.2021

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