



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 67/2023 z dnia 17 kwietnia 2023 roku  
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną  
sirolimusum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję sirolimusum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: zespół gumiastych zmian barwnikowych.*

**Uzasadnienie**

*Opinia dotyczy substancji czynnej sirolimus we wskazaniu pozarejestacyjnym: zespół gumiastych zmian barwnikowych. Dotychczas Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię nr 125/2020 oraz dwie negatywne: nr 205/2017 i nr 161/2015 dotyczące refundacji leków zawierających substancję czynną sirolimus w powyższym wskazaniu.*

*Zespół gumiastych zmian barwnikowych to rzadka choroba charakteryzująca się mnogimi naczyniakami występującymi głównie na skórze, w przewodzie pokarmowym, rzadziej w narządach wewnętrznych. Najczęściej choroba objawia się przewlekłą niedokrwistością z niedoboru żelaza oraz nawracającymi krwawieniami z przewodu pokarmowego. W leczeniu stosuje się m.in. zabiegi endoskopowe. Odnaleziono jedno badanie pierwotne dotyczące zastosowania sirolimusu w leczeniu chorych z zespołem gumiastych zmian barwnikowych, dostępne w formie abstraktu (Zhou 2021) oraz dwa badania wtórne: Geurickx 2021 i Rimondi 2023. opublikowane po wydaniu ostatniej decyzji Rady.*

*W badaniu Zhou 2021 wzięło udział 11 pacjentów (4 mężczyzn i 7 kobiet) o średnim wieku 14 (zakres 5–49) lat. Średnia wielkość zmian uległa zmniejszeniu o 7,4% względem wartości wyjściowych ( $p < 0,001$ ), 9,3% ( $p < 0,001$ ) i 13,0% ( $p < 0,05$ ) odpowiednio po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia sirolimusem. Poziom hemoglobiny znacznie wzrósł po 6- i 12-miesięcznym leczeniu (odpowiednio  $p = 0,006$  i  $0,019$ ). Jeden z pacjentów otrzymał jednorazową transfuzję krwi podczas badania. Jakość życia pacjentów i funkcja krzepnięcia krwi uległy poprawie.*

*Badanie Geurickx 2021 obejmowało 19 pacjentów z zespołem gumiastych zmian barwnikowych, różnicę wielkości zmian oceniano u 15 pacjentów. Zdecydowana większość pacjentów (93%,  $n = 14$ ) wykazała częściową odpowiedź*

po 6 miesiącach terapii. Po 12 miesiącach terapii nie zaobserwowano dalszej poprawy. Dane dotyczące nasilenia innych objawów choroby były dostępne dla 18 pacjentów: 17 pacjentów (94%) zgłosiło złagodzenie objawów, a u 16 pacjentów (89%) ustąpiły krwawienia.

W badaniu Rimondi 2023 wśród pacjentów przyjmujących sirolimus, u 100% zaobserwowano pozytywną odpowiedź na leczenie, definiowaną jako zmniejszenie potrzeby transfuzji lub zwiększony poziom hemoglobiny. W zakresie leczenia drugiej linii, farmakoterapia przeważała w stosunku do terapii endoskopowej ( $p=0,01$ ). Różnice istotne statystycznie odnotowano w zakresie ilości leczonych zmian na korzyść terapii farmakologicznej względem leczenia endoskopowego ( $p=0,02$ ). W zakresie bezpieczeństwa odnotowano istotnie statystyczną większą liczbę zgłoszonych zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów stosujących leczenie farmakologiczne zarówno względem leczenia endoskopowego ( $p<0,001$ ), jak i leczenia operacyjnego ( $p<0,001$ ).

Leczenie sirolimusem jest dobrze tolerowane, działania niepożądane są dość częste, ale zwykle łagodne: najczęściej występowało zapalenie błony śluzowej i supresja szpiku kostnego

Od poprzedniej oceny przez Radę Przejrzystości w 2020 r. pojawiły się jedne wytyczne włoskie SISAV 2022 odnoszące się do leczenia anomalii naczyniowych, w tym zespołu gumiastych zmian barwnikowych. W wytycznych SISAV 2022 zalecono leczenie sirolimusem (rapamycyną) pacjentów z zespołem gumiastych zmian barwnikowych (ang. blue rubber bleb nevus syndrome, BRBNS) w celu uzyskania poprawy stanu skóry i opanowania krwawienia z jelit.

#### Główne argumenty decyzji

Wyniki opublikowanych po 2020 r. badań naukowych wskazują na zasadność kontynuowania finansowanie sirolimusum we wskazaniu zespół gumiastych zmian barwnikowych.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.1.11.2023 (Aneks do opracowania nr: OT.4321.60.2020, OT.434.19.2017, OT.434.18/2015) „Sirolimus w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: zespół gumiastych zmian barwnikowych”; data ukończenia 13 kwietnia 2023 r.