



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Obsługi Rady Konsultacyjnej

Wniosek o objęcie refundacją
leku Votubia® (ewerolimus)
we wskazaniu:

leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie
guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia
operacyjnego guzami podwyściółkowymi
olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-RK-4351-1/2014

Data ukończenia: luty 2014 r.

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

ACS (*ang. American Cancer Society*) – Amerykańskie Towarzystwo ds. Walki z Rakiem

AERS (*ang. Adverse Event Reporting System*) – System zgłaszania działań niepożądanych

AHRQ (*ang. Agency for Healthcare Research and Quality*) – Amerykańska Agencja Badawcza

ALT – Aminotransferaza alaninowa

AML – angiomyolipoma

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

APD – Analiza problemu decyzyjnego

ASCO (*ang. American Society of Cancer Oncology*) – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

AST – Transaminaza asparaginianowa

Bd. – Brak danych

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI (*ang. Confidence Interval*) – Przedział ufności

CRD (*ang. Centre for Reviews and Dissemination*) – Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych

CTCEA (*ang. Common Criteria for Adverse Events*) – Klasyfikacja nasilenia działań niepożądanych

EEG – Elektroencefalogram

EMA (*ang. European Medicines Agency*) – Europejska Agencja ds. Leków

EPAR (*ang. European Public Assessment Report*) – Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające

ESMO (*ang. European Society for Medical Oncology*) – Europejskie Towarzystwo Medycyny Onkologicznej

EXIST-1 – Akromion badania, w którym ewerolimus porównywano z placebo w populacji pacjentów z gwiazdziakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (*ang. SEGA*) w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego

FAS (*ang. Full Analysis Set*) – Populacja w badaniu o akronimie EXIST-1, definiowana jako wszyscy zrandomizowani do badania pacjenci

FDA (*ang. Food and Drug Administration*) – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

FLAIR (*ang. Fluid Attenuated Inversion Recovery*) – Technika rezonansu magnetycznego z impulsem inwersji obliczonej na supresję sygnału z płynu

FSH (*ang. Follicle-Stimulating Hormone*) – Hormon folikulotropowy

GRADE (*ang. The Grading of Recommendations Assessment*) – Development and Evaluation; System oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń badań klinicznych

HIV (*ang. Human Immunodeficiency Virus*) – Ludzki wirus niedoboru odporności

HR (*ang. Hazard Ratio*) – Hazard względny

HTA (*ang. Health Technology Assessment*) – Ocena Technologii Medycznych

INAHTA (*ang. International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) – Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji Oceny Technologii Medycznych

IQWiG (*niem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) – Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych

ITT (*ang. Intention To Treat*) – Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

L3/L4 – Trzeci/czwarty odcinek lędźwiowej części kręgosłupa

LAM (*ang. Lymphangioleiomyomatosi*) – Naczyniakowatość limfatyczna (limfangioleiomiomatoza) rzadka choroba śródmiąższowa płuc

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

LH (*ang. Luteinizing Hormone*) – Hormon lutemizujący

MD (*ang. Mean Difference*) – średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

LOCF (*ang. Last-Observation-Carried-Forward*) – Metoda polegająca na ekstrapolacji ostatniej obserwacji

MEDLINE (*ang. Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) – Baza bibliograficzna z dziedziny

medycyny i nauk pokrewnych

MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) – Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych

MRI (ang. *Magnetic Resonance Imaging*) – Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

mTOR (ang. *Mammalian Target of Rapamycin*) - kinaza białkowa treoninowo-serynowa

N – Liczebność grupy badanej/kontrolnej w badaniu klinicznym

N – Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy

NCI (ang. *National Cancer Institute*) – Dział amerykańskiej rządowej agencji National Institutes of Health, zajmujący się tematyką onkologiczną

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) –

Brytyjska Agencja zajmująca się oceną kliniczną i farmakoekonomiczną technologii medycznych

NIHR (ang. *National Institute for Health Research*) – Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem

NNH (ang. *Number Needed to Harm*) – Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej – refundowanej lub nier refundowanej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie

NNT (ang. *Number Needed to Treat*) – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*) – Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną

P – wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)

Peto OR (ang. *Peto Odds Ratio*) – Iloraz szans obliczany metodą Peto

PPS (ang. *Per-Protocol Set*) - Populacja definiowana w badaniu EXIST-1 jako wszyscy chorzy z populacji FAS, u których nie wystąpiły poważne zaburzenia protokołu leczenia, u których możliwe było dokonanie oceny w zakresie skuteczności, i którzy ukończyli minimalny wymagany okres leczenia (definiowany jako przyjmowanie przydzielonego leczenia przez $\geq 50\%$ dni podczas pierwszych 12 tygodni trwania badania)

QoL (ang. *Quality of Life*) – Jakość życia

QOLCE (ang. *Health-Related Quality of Life in Childhood Epilepsy*) – Kwestionariusz jakości życia w padaczce dziecięcej

RB (ang. *Relative Benefit*) – Korzyść względna

RCT (ang. *Randomized Clinical Trial*) – Randomizowane badanie kliniczne

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

SBU (ang. *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) – Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia

SD (ang. *Standard Deviation*) – Odchylenie standardowe

SEGA (ang. *Subependymal Giant Cell Astrocytoma*) – Gwiaździk podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy

SEN (ang. *Subependymal Nodules*) – Podwyściółkowe guzki okołokomorowe

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TS Alliance (ang. *Tuberous Sclerosis Alliance*) – Amerykańskie Stowarzyszenie Chorych na Stwardnienie

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwysięłkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Guzowate

TSC (*ang. Tuberous Sclerosis Complex*) – Stwardnienie guzowate

TSC1 (*ang. Tuberous Sclerosis Protein 1*) – Gen kodujący białko człowieka - hamartynę

TSC2 (*ang. Tuberous Sclerosis Protein 2*) – Gen kodujący białko człowieka - tuberynę

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WHO (*ang. World Health Organization*) – Światowa Organizacja Zdrowia

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Novartis Polska Sp. z.o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Polska Sp. z.o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Polska Sp. z.o.o..

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.


Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	8
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	14
2.4. Problem zdrowotny.....	14
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	18
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	18
2.5.2. Status rejestracyjny	19
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	21
3. Ocena analizy klinicznej	23
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	23
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	23
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	25
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	25
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	28
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	28
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	28
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	38
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	46
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	50
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	52
4. Ocena analizy ekonomicznej	54
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	54
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	55
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	62
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	63
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	63
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	64
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	68
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	68
5. Ocena analizy wpływu na budżet	69

5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	72
5.2.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	72
5.2.2. Obliczenia własne Agencji	74
5.3. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	75
	76
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	76
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	76
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	76
9.1. Rekomendacje kliniczne	76
9.2. Rekomendacje refundacyjne	77
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	79
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	80
11. Opinie ekspertów	81
12. Kluczowe informacje i wnioski	81
13. Źródła	88
14. Załączniki	90

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLA-460-12499-1028/LP/14

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

24.03.2014 r.

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Votubia, ewerolimus, tabletki, 5 mg, 30 tabl. kod EAN 5909990900589;

Votubia, ewerolimus, tabletki, 10 mg, 30 tabl. kod EAN 5909990900626;

Votubia, ewerolimus, tabletki, 2,5 mg, 30 tabl. kod EAN 5909990900565.

Wnioskowane wskazanie: Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie w ramach programu lekowego

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Votubia 2,5 mg –

Votubia 5 mg –

Votubia 10 mg –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Novartis Polska Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Novartis Polska Sp. z o.o.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Nie dotyczy

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Nie dotyczy
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 7 stycznia 2014 r., znak: MZ-PLA-460-12499-1028/LP/14 (data wpływu do AOTM 8 stycznia 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktów leczniczych: Votubia, ewerolimus, tabletki, 5mg, 30tabl. kod EAN 5909990900589; Votubia, ewerolimus, tabletki, 10mg, 30tabl. kod EAN 5909990900626 oraz Votubia, ewerolimus, tabletki, 2,5mg, 30tabl. kod EAN 5909990900565,

Wraz ze zleceniem przekazano Agencji wniosek refundacyjny wraz z następującymi analizami:

Pismem z dnia 29 stycznia 2014 r., znak: AOTM-RK-4351-1(12)/KG/2014 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla leki Votubia względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. Pismem z dnia 5 lutego znak: MZ-PLR-460-20375-1/KB/14 Minister Zdrowia zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego dla preparatu Votubia, firmy Novartis Polska Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie wniosku w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień w ciągu 14 dni. Pismem z dnia 22 lutego 2014 r., znak: MZ-PLR-460-19940-6/KWA/14 (data wpływu do Agencji 24.02. 2014 r.) Minister Zdrowia przekazał uzupełnienie wniosku dla preparatu Votubia przedłożone przez firmę Novartis Polska Sp. z o.o. w dniu 17 lutego 2014 r. Wnioskodawca odniósł się do wszystkich uwag złożonych przez Agencję. Dokumentacja zawierała następujące częściowo zaktualizowane analizy:

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Zwrócono się także o opinie do 12 ekspertów klinicznych oraz przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów. Odpowiedzi udzieliło 2 ekspertów klinicznych oraz przedstawiciel stowarzyszenia pacjentów.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowany produkt leczniczy – Votubia, był już przedmiotem oceny Agencji (usunięcie świadczenia obejmującego podawanie produktu leczniczego Votubia (ewerolimus) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71.5; D30.0; D33; D33.0).

Substancja czynna ewerolimus była także oceniana w Agencji w innych wskazaniach. Szczegóły przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie Votubia (ewerolimus) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71.5; D30.0; D33; D33.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie Votubia (ewerolimus) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71.5, D30.0, D33.0, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Nie odnaleziono żadnej publikacji oceniającej skuteczność ewerolimusu w populacji dokładnie odpowiadającej populacji wnioskowanej, brak rekomendacji klinicznych międzynarodowych (EAU 2010, NCCN 2014, PUO 2011, ESMO 2010, NCCN 2009) dotyczących leczenia farmakologicznego we wnioskowanym wskazaniu. Brak</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie leku Votubia (ewerolimus) we wskazaniach określonych kodami ICD-10 C71.5 (nowotwór złośliwy (komory mózgowe)); D30.0 (nowotwór niezłośliwy (nerka)); D33 (niezłośliwy nowotwór mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego); D33.0 (nowotwór niezłośliwy (mózg, nadnamiotowe)).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii ewerolimusem w wymienionych wskazaniach. Nie odnaleziono żadnej publikacji oceniającej skuteczność ewerolimusu w populacji dokładnie odpowiadającej populacji wnioskowanej. W odnalezionych rekomendacjach klinicznych dotyczących leczenia farmakologicznego wymienionych wskazań, ewerolimus nie został wymieniony jako jedna z opcji terapeutycznych. Odnaleziono badanie EXIST-1 oceniające skuteczność ewerolimusu u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, u których zdiagnozowano nowotwór mózgu: gwiazdziak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy (SEGA), który należy do grupy nowotworów złośliwych. Wskazanie to stanowi zawężenie wnioskowanego wskazania odpowiadającego</p>

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściłkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 28/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r	publikacji oceniających skuteczność ewerolimusu w niezłośliwych nowotworach mózgu a jedno badanie randomizowane dotyczące skuteczności leczenia ewerolimusu w leczeniu niezłośliwego nowotworu nerki (angiomyolipoma), u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym nie może być podstawą do jego refundacji w przedmiotowym wskazaniu.	<p>kodowi ICD-10: C71.5, jest wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Votubia (ewerolimus) i będzie w najbliższym czasie tematem obrad Rady Przejrzystości w związku ze zleceniem Ministra Zdrowia o objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej.</p> <p>Odnaleziono również badanie EXIST-2 dotyczące oceny skuteczności ewerolimusu w leczeniu angiomyolipoma w populacji pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, które również odnosi się do wskazania zarejestrowanego (oceniana populacja stanowi zawężenie populacji wnioskowanej) i w ocenie Prezesa Agencji powinno przejść pełną ocenę w kontekście ewentualnego objęcia refundacją (zgodnie z art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych).</p>

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące innych produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Ewerolimus			
Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 oraz Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598, w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (ICD-10: C 25.4)”	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 168/2013 z dnia 19 sierpnia 2013</p> <p>Rady Przejrzystości nr 167/2013 z dnia 19 sierpnia 2013</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 106/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Afinitor (ewerolimus) w we wskazaniu leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada zaznacza, że cel programu lekowego to: „Wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby u chorych na nieoperacyjny lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowany nowotwór neuroendokryny trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”, dlatego korekty wymaga tytuł programu lekowego („Leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”), w którym brak jest informacji, że dotyczy też średnio zróżnicowanych nowotworów. Rada akceptuje zaproponowany instrument podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie: Ewerolimus wydłuża przeżycia wolne od progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo jej stabilizacji i zmniejszenia masy guza. Jest lekiem o dowiedzonej skuteczności klinicznej w przedmiotowym wskazaniu i akceptowalnych działaniach niepożądanych. Przy przyjęciu instrumentu podziału ryzyka, jest efektywny kosztowo.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 oraz Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (ICD-10: C 25.4)”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że skuteczność kliniczna ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym została dowiedziona, a profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny. Ewerolimus wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo jej stabilizacji i zmniejszenia masy guza. Przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka technologia jest efektywna kosztowo.</p>
Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2013 z dnia 22 lipca 2013</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2013 z dnia 22 lipca 2013</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje wniosek o objęcie finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego (kod EAN 5909990711567 i 5909990711568) we wskazaniu "Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER 2/neu, Afinitorem (ewerolimusem), w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD 10 C 50)" z</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 oraz Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy</p>

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściłkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
eksemestaniem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)”	Medycznych nr 84/2013 z dnia 22 czerwca 2013 r.	<p>uwagi na brak dowodów na korzystny wpływ tej technologii na przeżycie całkowite i niekorzystną efektywność kosztową. Rada Przejrzystości dopuszcza zmianę decyzji po opublikowaniu nowych danych naukowych dotyczących przeżycia całkowitego i jakości życia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Stanowisko powyższe, zdaniem Rady Przejrzystości jest uzasadnione w aspekcie dotychczasowych wyników badań naukowych.</p>	<p>(ICD-10 C50)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe są niewystarczające dla wykazania skuteczności terapii ewerolimusem we wnioskowanym wskazaniu. Dostępne badanie RCT wykazuje skuteczność wnioskowanej technologii dla drugorzędowych punktów końcowych, natomiast nie podano informacji dla punktów końcowych pierwszorzędowych. Z uwagi na brak dowodów korzystnego wpływu tej technologii na przeżycie całkowite i jakość życia chorych, a także ze względu na wykazany brak efektywności kosztowej, finansowanie terapii ewerolimusem ze środków publicznych jest niezasadne.</p>
Afinitor (ewerolimus) „Podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 29 października 2012r.</p> <p>Rekomendacja nr 87/2012 z dnia 29 października 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. [redacted]</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Ewerolimus należy do nowoczesnych leków molekularnych umożliwiających celowaną terapię, u dorosłych pacjentów, w postępujących i nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalny dla tej grupy leków poziom bezpieczeństwa stosowania. Ze względu na to, iż ewerolimus i jego komparator /sunitynib/ wykazują inny profil bezpieczeństwa, eksperci widzą potencjalną korzyść kliniczną dla pacjentów nietolerujących sunitynibu. [redacted]</p> <p>[redacted] stosowanie ewerolimusu w analizowanym wskazaniu jest kosztowo-użyteczne i kosztowo-efektywne w odniesieniu do opcjonalnej technologii refundowanej obecnie, uwzględniającej stosowanie sunitynibu.</p>	<p>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej albo dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za niezasadne usunięcie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Ewerolimus należy do leków molekularnych umożliwiających terapię celowaną, u dorosłych pacjentów, w postępujących i nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Lek posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalny dla tej grupy leków profil bezpieczeństwa. Potencjalną korzyść kliniczną z możliwości zastosowania ewerolimusu odniosą pacjenci, którzy nie tolerują sunitynibu. W porównaniu z sunitynibem stosowanie ewerolimusu w analizowanym wskazaniu jest kosztowo-efektywne, [redacted]</p> <p>[redacted] Wartość terapeutyczna ewerolimusu i sunitynibu jest porównywalna (brak różnic istotnych statystycznie w porównaniu pośrednim dla punktów końcowych: przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite). Prezes Agencji akceptuje sugestie Rady Przejrzystości odnośnie potrzeby zrównania kosztu terapii ewerolimusem do poziomu kosztu</p>

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
			terapii sunitynib.
Certican (ewerolimus) W sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia”	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 105/2011 z dnia 5 grudnia 2011 Rekomendacja nr 89/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 5 grudnia 2011 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican)” oraz utworzenie wspólnej grupy limitowej dla inhibitorów mTOR. <u>Uzasadnienie:</u> Ewerolimus (Certican) powinien być finansowany ze środków publicznych, ponieważ stanowi element podstawowych schematów immunosupresji, stosowanych u biorców nerki i serca. Obok efektu immunosupresyjnego, wykazuje także działanie przeciwnowotworowe, dlatego jest wskazany u biorców z przebyłym lub aktualnym nowotworem.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican®)”. Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej ¹ , uważa za wskazane, wprowadzenie odrębnej grupy limitowej dla leków o wspólnym mechanizmie działania – inhibitorów kinazy mTOR (ang. the mammalian Target Of Rapamycin). Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem ¹ Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican®)” oraz utworzenie wspólnej grupy limitowej dla inhibitorów kinazy mTOR. Rekomendacje i wytyczne międzynarodowe wskazują stosowanie kombinacji leków immunosupresyjnych, jako leczenia podtrzymującego, z uwzględnieniem inhibitorów kalcyneuryny i leków antyproliferacyjnych, w połączeniu z kortykosteroidami lub bez nich. Inhibitory sygnału proliferacji (tu: ewerolimus) stanowią alternatywę wobec leku hamującego proliferację limfocytów (np. nietolerancja mykofenolanów) lub inhibitora kalcyneuryny (nefrotoksyczność). Znajdują zastosowanie m.in. w schematach czterolekowych wykorzystywanych u chorych po przeszczepie np. nerki oraz pacjentów większego ryzyka immunologicznego, a wytyczne KDIGO 2009 (Kidney Disease Improving Global Outcomes) zalecają, aby włączyć mTOR nie bezpośrednio po zabiegu operacyjnym, ale po osiągnięciu stabilizacji czynności nerki i zagojeniu się rany operacyjnej. Prezes Agencji uważa za wskazane utworzenie grupy limitowej dla inhibitorów kinazy mTOR, której utworzenie proponuje również Rada Konsultacyjna

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Brak stanowisk oraz rekomendacji dla technologii alternatywnych we wnioskowanym wskazaniu.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Stwardnienie guzowate (choroba Bourneville'a-Pringle'a) - ICD: Q85.1

Stwardnienie guzowate (tuberous sclerosis complex - TSC) jest dziedziczną, postępującą chorobą, charakteryzującą się rozwojem odpryskowców (guzów typu *hamartoma*) we wczesnym okresie życia, wadami rozwojowymi oraz wrodzonymi guzami układu nerwowego, skóry i narządów wewnętrznych. [Neurologia Merritta 2008] [Pediatria 2006]

Epidemiologia

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Wskaźniki częstości występowania TSC powinny być traktowane jako minimalne, ponieważ łagodne postaci choroby są często nierozpoznane. Dane autopsyjne wskazują na częstość występowania 1 na 10 000 populacji, na podstawie danych klinicznych częstość ta oceniana jest od 1/10 000 do 1/170 000. Pomimo, że choroba dotyczy wszystkich ras, sądzi się, że jest rzadsza u rasy czarnej i może być częstsza u mężczyzn. Postępująca mięsakowatość gładko komórkowa naczyń chłonnego płuc, często o złym rokowaniu, występuje tylko u młodych kobiet. W populacji dziecięcej częstość występowania choroby oceniana jest na 1/6800. [Neurologia Merritta 2008] [Pakiela 2008]

Etiologia i patogeneza

Stwardnienie guzowate to choroba dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, z wysokim wskaźnikiem występowania sporadycznych przypadków i różnorodnością postaci klinicznych. Stwardnienie guzowate jest spowodowane mutacją jednego z dwóch genów: TSC1 na chromosomie 9 (9q34) lub TSC2 na chromosomie 16 (16p13.3). W obu genach opisano ponad 400 różnych mutacji. Nie stwierdzono tzw. hot spots dla lokalizacji mutacji w obrębie genów TSC1 ani TSC2, niemniej mutacje typu zmiany sensu: Arg611(exon 16), Pro167Leu (exon 18) i dużą 18-bp delecję exonu 40 wykryto u kilku pacjentów z mutacją TSC2. Rodzinne przypadki TSC są w równych proporcjach związane z mutacjami TSC1 lub TSC2. W przypadkach sporadycznych czterokrotnie częściej stwierdza się mutacje genu TSC2. Cięższy obraz kliniczny, wcześniejsze ujawnianie się zmian narządowych i większy stopień ich zaawansowania wiąże się z mutacją TSC2. [Neurologia Merritta 2008] [Pakiela 2008]

Diagnostyka

Stwardnienie guzowate może stwarzać istotne problemy diagnostyczne. Wpływa na to szeroki wachlarz postaci klinicznych – od ciężkich do ledwo zauważalnych, skąpo objawowych. Przez wiele lat TSC rozpoznawano na podstawie triady Vogta: upośledzenia umysłowego, padaczki i zmian na twarzy określanymi mianem znamienia Pringle'a. Obecnie wiadomo jednak, że tylko u 29% chorych występują wszystkie trzy objawy, podczas gdy u 6% nie wykrywa się żadnego z nich. Obowiązujące kryteria diagnostyczne, opracowane w roku 1998, biorą pod uwagę około 20 różnych objawów. Podzielono je na duże i małe, mniej specyficzne. Pewne rozpoznanie TSC to występowanie dwóch objawów dużych lub jednego dużego i dwóch małych.

Tabela 3. Kryteria rozpoznawania stwardnienia guzowatego.

Kryteria duże	Kryteria małe
Naczyniakowłókniaki. Guzki Koena wałów paznokciowych (włókniaki około paznokciowe). Plamy odbarwieniowe (≥3). Skóra szarygrnowa (znamię łącznotkankowe). Mnogie hamartomatyczne guzki siatkówki (<i>phakoma</i>). Łagodne guzy nerek (<i>angiomyolipoma</i>). Gwiaździk podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy. Guzy podwyściółkowe mózgu. Pojedyncze lub mnogie guzy mózgu. Torbiele podopłucnowe.	Mnogie, drobne ubytki w szkliwie zębów (>5). Hamartomatyczne polipy odbytu. Torbiele kości. Promieniste pasma w istocie białej mózgu Włókniaki dział. Guzy hamartomatyczne nerek. Plamy achromatyczne siatkówki. Zmiany skórne typu „confetti”. Mnogie torbiele nerek. Zespół Westa. Uogólnione lub częściowe drgawki. Obecność chłonki w jamie opłucnej. Odma samoistna.

[Pakiela 2008] [Urbańska 2007]

Obraz kliniczny

Objawy występują stopniowo, w miarę dojrzewania. Najczęściej ujawniają się plamy odbarwieniowe o nieregularnym kształcie – na tułowiu, pośladkach, kończynach. Pojawiają się one już w okresie niemowlęcym a nawet noworodkowym. Następnie uwidaczniają się uniesione, pobruzdowane obszary skóry (skóra szarygrnowa) oraz zmiany na twarzy o charakterze włókniakonaczyńniaka (u ponad 80% chorych między 4. a 12. rż.). W okresie pokwitania rozwijają się włókniaki około paznokciowe.

Zmianami w mózgu są twory guzowate o charakterze *hartoma*, zajmujące korę oraz struktury podkomorowe, często wpuklające się do światła komór. Po 3.-4. rż. Ulegają one zwapnieniu. Można je wykryć za pomocą obrazowania w TK i RM. Zmiany te są główną przyczyną objawów stwardnienia guzowatego, padaczki (występuje u 90% chorych), częstego objawu, ale nie dotyczącego wszystkich chorych. Padaczka często ujawnia się już w wieku niemowlęcym, jako napady zgięciowe lub też około 2. rż. W postaci zespołu Lenoxa-Gastauta. Wiadomo obecnie, że im wcześniej ujawnia się padaczka, tym większe są zaburzenie

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

intelektualne. Niepełnosprawność intelektualna przebiega u wielu dzieci z cechami zachowania autystycznego.

Zmianami w narządach są guzy serca o typie *rhabdomyoma*, zwyrodnienie torbielowate nerek oraz *angiomyolipoma* w wątrobie i płucach, a także zmiany typu *phacomata*, występujące w siatkówce

Powikłania neurologiczne występują u 85% pacjentów. Objawy kliniczne w postaci padaczki, opóźnienia rozwoju, problemów z zachowaniem i autyzmu są wynikiem strukturalnych zmian w mózgu. Postępy w rozwoju nowoczesnych technik obrazowania mózgu pozwoliły lepiej poznać zmiany charakterystyczne dla TSC: guzki korowe, podwyściółkowe guzki okołokomorowe (SENs), podwyściółkowe gwiaździaki olbrzymiokomórkowe (SEGA) i nieprawidłowości istoty białej.

Guzki korowe charakteryzują się utratą prawidłowej, 6-warstwowej budowy typowej dla kory mózgu, mają one różną lokalizację, wielkość i liczbę. Powstają w życiu płodowym w wyniku zaburzenia proliferacji neuronów między 7 a 12 tyg. ciąży. Wiadomo, że napady padaczkowe są generowane w guzkach korowych lub w ich sąsiedztwie, a resekcja guzków powoduje redukcję napadów.

Okołokomorowe guzki podwyściółkowe (SENs) powstają w życiu płodowym. Występują u prawie wszystkich pacjentów. O ile guzki korowe są zmianą raczej statyczną, o tyle okołokomorowe guzki podwyściółkowe charakteryzuje dość duża dynamika. Około 10% ulega transformacji w guzy typu SEGA Są to guzy histologiczne łagodne, ale z uwagi na lokalizację w okolicy otworu Monroe powodują zaburzenia krążenia płynu mózgowodzeniowego, wodogłowie i wzrost ciśnienia śródczaszkowego. [Pediatria 2006] [Pakiela 2008]

Leczenie i cele leczenia

Leczenie przyczynowe nie istnieje. Zmiany skórne nie zaburzają funkcjonowania, ale kosmetyczny zabieg chirurgiczny może być wskazany w przypadku gruczolaka łojowego twarzy lub zmian o typie skóry szagrynowej. Niemowlęce drgawki miokloniczne poprzednio leczono kortykosteroidami i kortykotropiną, obecnie lekiem z wyboru jest wigabatryna. Ogniskowe i uogólnione napady drgawkowe leczy się lekami przeciwdrgawkowymi. U pacjentów z napadami jednostronnymi i niewielkim opóźnieniem w rozwoju można uzyskać długotrwałe ustąpienie napadów po chirurgicznej resekcji guzów prowokujących napady. Postępująca torbielowatość nerek często wymaga chirurgicznego odbarczenia, w przypadku niewydolności nerek konieczna może być dializoterapia lub przeszczepienie nerki. Śródścienny mięśniak prążkowano-komórkowy serca i powikłana niewydolność prawej komorowej wymagają podawania leków kardiomotycznych, moczopędnych i ograniczenia soli w diecie. Guz stanowiący przeszkodę wewnątrzkomorową i powodujący prawą komorową niewydolność krążenia wymaga chirurgicznego usunięcia. Postępujące zajęcie płuc jest wskazaniem do zastosowania sztucznej wentylacji, ale skuteczność tego leczenia jest mała i większość pacjentów umiera w ciągu kilku lat od pojawienia się tego powikłania. [Neurologia Merritta 2008]

Przebieg naturalny i rokowanie

Zmiany o niewielkim nasileniu lub ograniczone wyłącznie do skóry często mają stacjonarny przebieg, natomiast u pacjentów z zespołem w pełni rozwiniętym przebieg jest postępujący, z nasileniem napadów drgawkowych i otępieniem. U dzieci z niemowlęcymi drgawkami mioklonicznymi stwierdza się większe ryzyko późniejszych zaburzeń intelektualnych. Guzy mózgu, stan padaczkowy, niewydolność nerek, niewydolność krążenia oraz postępujące uszkodzenie płuc mogą prowadzić do śmierci. [Neurologia Merritta 2008]

Gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy

Gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy (SEGA; ang. Subependymal Giant Cell Astrocytoma) to guz mózgu, powstający w ścianach bocznych komór, zwykle w okolicy otworu międzykomorowego Monro. Guzy te mogą wpuklać się do komór bocznych mózgu, powodując utrudnienie przepływu płynu mózgowodzeniowego. Charakteryzuje je niski stopień złośliwości (I stopień według WHO) i powolny wzrost. Gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy charakteryzuje się stopniowym wzrostem, który występuje zazwyczaj w ciągu dwóch pierwszych dekad życia. [Adriaensen 2009][Jóźwiak 2013]

Epidemiologia

Gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy występuje rzadko wśród guzów ośrodkowego układu nerwowego, spotykany jest natomiast u 6-16% osób cierpiących na stwardnienie guzowate. Jest wykrywany w pierwszych 20. latach życia; około 2/3 przypadków jest diagnozowanych już w pierwszych 12. miesiącach życia, ale istnieje spora grupa osób, które dowiadują się o chorobie znacznie później, już w wieku dorosłym. [Adriaensen 2009][Grajkowska 2003]

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Klasyfikacja

Według klasyfikacji nowotworów Światowej Organizacji Zdrowia WHO (2007 r.) SEGA należy do grupy nowotworów neuroepitelialnych, gwiaździaków o ograniczonym wzroście. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 4. Klasyfikacja nowotworów ośrodkowego układu nerwowego Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Lp.	Guz	Stopień
1	Nowotwory szeregu astrocytarnego (glejaki astrocytarne, gwiaździaki)	
1.1	Gwiaździak rozlany	II°
1.2	Gwiaździak anaplastyczny	III°
1.3	Glejak wielopostaciowy (glioblastoma)	IV°
2	Gwiaździaki o wzroście ograniczonym	
2.1	Gwiaździak włosatokomórkowy	I°
2.2	Żółtakogwiaździak pleomorficzny	II°
2.3	Gwiaździak podwyściółkowy o brzymiokomórkowy (ang. <i>Subependymal Giant Cell Astrocytoma, SEGA</i>)	II°
3	Nowotwory gleju skąpowypustkowego	
3.1	Skąpodrzewiak	II°
3.2	Skąpodrzewiak anaplastyczny	III°
4	Glejaki mieszane	
4.1	Skąpodrzewiakogwiaździak	II°
4.2	Skąpodrzewiakogwiaździak anaplastyczny	III°
5	Nowotwory gleju wyściółkowego	
5.1	Wyściółczak	II°
5.2	Wyściółczak anaplastyczny	III°
5.3	Wyściółczak śluzakowato brodawkowaty	I°
5.4	Podwyściółczak	I°
6	Nowotwory pochodzenia zarodkowego (embrionalnego)	
6.1	Rdzeniak	IV°
6.2	Prymitywne nadnamiotowe nowotwory neuroektodermalne (PNET)	IV°
6.3	Nabłoniak rdzeniakowy	IV°
6.4	Wyściółczak zarodkowy	IV°
6.5	Atypowy nowotwór teratoidny (rabdoidny)	IV°
7	Nowotwory o niewyjaśnionej histogenezie	
7.1	Gwiaździak zarodkowy	Brak danych
7.2	Glejakowatość mózgu	II/III°
7.3	Glejak struniakowaty spłotu naczyńiówkowego komory trzeciej	II°
8	Nowotwory spłotu naczyńiówkowego	
9	Guzy neuronalne i mieszane neuronalno-glejowe	
9.1	Zwojak	I°
9.2	Zwojak mózdzku dysplastyczny (choroba Lhermitte'a-Duclos)	I°
9.3	Zwojako-glejak-desmoplastyczny wieku dziecięcego	I°
9.4	Nowotwór dysembrioplastyczny neuroepitelialny	I°
9.5	Zwojako-glejak	II°
9.6	Zwojako-glejako-anaplastyczny	III°
9.7	Nerwiak komórkowy ośrodkowy	II°
9.8	Przyzwojak (paraganglioma)	bd.
9.10	Tłuszczakonerwiak komórkowy mózdzku	II°
10	Guzy neuroepitelialne wywodzące się z miąższu szyszynki	
10.1	Szyszyniak	II°
10.2	Szyszyniak zarodkowy	IV°
10.3	Mieszane nowotwory szyszynki	Brak danych

Diagnostyka

W diagnostyce gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego zalecaniem jest wykonanie badań tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Badania powinny być wykonywane co 1-3 lata u

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

dzieci i młodzieży (częstość przeprowadzania tych badań jest większa u chorych z mutacją TSC2) do momentu osiągnięcia 20 lat, mimo braku występowania objawów. Z kolei w przypadku osób ze zidentyfikowanym gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (SEGA) badania obrazowe należy wykonywać częściej w celu monitorowania ewentualnego rozwoju wodogłowia.

Ze względu na swoją lokalizację (okolice przegrody Monro) gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy może powodować zaburzenia krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego i wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, co w konsekwencji prowadzi do powstania wodogłowia, a nawet zgonu. [Pakiela 2008][Jóźwiak 2013]

Leczenie i cele leczenia

Do opcji leczenia zaliczane są:

- leczenie chirurgiczne - standard postępowania w gwiaździaku podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym, zabieg chirurgiczny zalecany jest w odniesieniu do osób, w przypadku których stwierdzono objawy sugerujące wzrost ciśnienia śródczaszkowego i u których w badaniach kontrolnych rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej potwierdzono powiększenie objętości guza;
- gamma knife - obecnie jest stosowany w ograniczonym zakresie ze względu na niepewność wyników dotyczących skuteczności i braku danych odnośnie bezpieczeństwa;
- leczenie farmakologiczne z zastosowaniem ewerolimusu - u pacjentów, u których nie można zastosować leczenia operacyjnego. [Jóźwiak 2013][TSC 2011]

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Votubia, ewerolimus, tabletki, 5mg, 30tabl. kod EAN 5909990900589; Votubia, ewerolimus, tabletki, 10mg, 30tabl. kod EAN 5909990900626; Votubia, ewerolimus, tabletki, 2,5mg, 30tabl. kod EAN 5909990900565. Każda tabletki zawiera 2,5 mg ewerolimusu. Każda tabletki zawiera 74 mg laktozy.
Substancja czynna	Ewerolimus
Droga podania	Doustne
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE10
Mechanizm działania	Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasiloną w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Ewerolimus może zmniejszać stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). U pacjentów z TSC, leczenie ewerolimusem zwiększa stężenie VEGF-A i zmniejsza stężenie VEGF-D. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych in vitro i in vivo. Dwa główne regulatory szlaku sygnałowego mTORC1 to geny supresorowe TSC1 i TSC2 (kompleks stwardnienia guzowatego 1 i 2). Utrata TSC1 lub TSC2 prowadzi do zwiększonej ilości białka rheb-GTP, GTPazy należącej do rodziny białek ras, która bierze udział w reakcjach z kompleksem mTORC1 powodując jego aktywację. Aktywacja mTORC1 prowadzi do uruchomienia szlaku przekazywania sygnałów znajdującego się poniżej kinazy, m.in. aktywacji kinaz S6. W stwardnieniu guzowatym, mutacja dezaktywująca w genie TSC1 lub TSC2 prowadzi do rozwoju guzów typu hamartoma w całym organizmie. Mutacje TSC1 stanowią 20-25% wszystkich zidentyfikowanych mutacji, a mutacje TSC2 to pozostałe mutacje.

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej, w Polsce dopuszczone są również następujące produkty lecznicze zawierające substancję czynną ewerolimus (podmiot odpowiedzialny - Novartis Europharm Ltd):

- Afinitor 2,5 mg, tabletki, 30 tabl., 5909991047221
- Afinitor 2,5 mg, tabletki, 90 tabl., 5909991047238
- Afinitor 5 mg, tabletki, 10 tabl., 5909990743353

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

- Afinitor 5 mg, tabletki, 30 tabl., 5909990711567
- Afinitor 5 mg, tabletki, 60 tabl., 5909990711574
- Afinitor 5 mg, tabletki, 90 tabl., 5909990711581
- Afinitor 10 mg, tabletki, 10 tabl., 5909990743360
- Afinitor 10 mg, tabletki, 30 tabl., 5909990711598
- Afinitor 10 mg, tabletki, 60 tabl., 5909990711604
- Afinitor 10 mg, tabletki, 90 tabl., 5909990711628
- Votubia 2,5 mg, tabletki, 10 tabl., 5909990900558
- Votubia 2,5 mg, tabletki, 100 tabl., 5909990900572
- Votubia 5 mg, tabletki, 100 tabl., 5909990900596
- Votubia 10 mg, tabletki, 10 tabl., 5909991047184
- Votubia 10 mg, tabletki, 100 tabl., 5909990900626
- Certican tabletki 0,25 mg, 60 tabl., 5909990211654
- Certican tabletki 0,25 mg, 100 tabl., 5909990211661
- Certican tabletki 0,5 mg, 60 tabl., 5909990211357
- Certican tabletki 0,5 mg, 100 tabl., 5909990211364
- Certican tabletki 0,75 mg, 60 tabl., 5909990211845
- Certican tabletki 0,75 mg, 100 tabl., 5909990211852
- Certican tabletki 1 mg, 60 tabl., 5909990211869

Źródło: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf (data dostępu 3.02.2013 r.)

Tabela 6. Zestawienie produktów Votubia dopuszczonych do obrotu przez EMA w dniu 19.09.2013 r.

Nr procedury	Nazwa	Dawka	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Zawartość opakowania	
EU/1/11/710/009	Votubia	2 mg	Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	10 tabletek
EU/1/11/710/010		2 mg				30 tabletek
EU/1/11/710/011		2 mg				100 tabletek
EU/1/11/710/012		3 mg				30 tabletek
EU/1/11/710/013		3 mg				100 tabletek
EU/1/11/710/014		5 mg				30 tabletek
EU/1/11/710/015		5 mg				100 tabletek

Źródło: EMA (data dostępu 05.02.2014 r.)

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document/Ibrary/EPAR-All/Authorised/presentations/human/002311/WC500112239.pdf

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	1. 2 września 2011 r. 2. 6 września 2012 r.
2. Data przedłużenia pozwolenia	3. 2 września 2011 r. 4. 19 września 2013 r.
3. Data wydania pozwolenia	Produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu 4. Data wydania modyfikacji pozwolenia do obrotu	leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.
Wnioskowane wskazanie	Gwiaździak podwyściółkowy o brzymiokomórkowy w przebiegu stwardnienia guzowatego Produkt leczniczy Votubia jest wskazany w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Leczenie produktem leczniczym Votubia powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z TSC i monitorowaniu stężenia terapeutycznego leku. - SEGA w przebiegu TSC Uzyskanie optymalnego efektu terapeutycznego może wymagać ustalania dawki leku. Dawki tolerowane i skuteczne różnią się u poszczególnych pacjentów. Równoczesne stosowanie leków przeciwpadaczkowych może wpływać na metabolizm ewerolimusu i przyczynić się do występowania tych różnic. Dawkowanie jest ustalane indywidualnie na podstawie obliczonej powierzchni ciała pc. (ang. BSA, Body Surface Area) za pomocą wzoru Dubois'a, gdzie masa (m) wyrażona jest w kilogramach i wzrost (l) w centymetrach: $pc. = (m^{0,425} \times l^{0,725}) \times 0,007184$ Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Votubia w leczeniu pacjentów z SEGA wynosi 4,5 mg/m ² pc. Aby osiągnąć pożądaną dawkę, można połączyć różne dawki tabletek produktu leczniczego Votubia. Minimalne stężenie ewerolimusu we krwi pełnej należy oceniać po około 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Dawkę należy ustalić w taki sposób, aby osiągnąć minimalne stężenie 5 do 15 ng/ml. Dawkę można zwiększyć, aby osiągnąć większe stężenie minimalne w obrębie zakresu docelowego, aby osiągnąć maksymalną skuteczność w zależności od tolerancji. Zalecenia dotyczące dawek stosowanych u dzieci i młodzieży z SEGA są takie same jak zalecenia dla dorosłych z SEGA, z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Objętość SEGA należy ocenić po około 3 miesiącach leczenia produktem leczniczym Votubia z uwzględnieniem kolejnych zmian dawki biorąc pod uwagę zmiany objętości SEGA, odpowiednie stężenie minimalne i tolerancję. Jeśli osiągnięto stałą dawkę, u pacjentów ze zmienną powierzchnią ciała minimalne stężenia należy monitorować co 3 do 6 miesięcy, a u pacjentów ze stałą powierzchnią ciała co 6 do 12 miesięcy, przez cały okres leczenia. W przypadku pominięcia dawki, nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Naczyniakomięśniakotłuszczak nerki związany ze stwardnieniem guzowatym. Produkt leczniczy Votubia jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki w przebiegu stwardnienia guzowatego, u których istnieje ryzyko powikłań (na podstawie takich czynników jak wielkość guza lub obecność tętniaka bądź obecność mnogich lub obustronnych guzów), ale nie wymagają oni natychmiastowego leczenia chirurgicznego. Dane potwierdzające zastosowanie w tym wskazaniu opierają się na analizie zmian łącznej objętości naczyniakomięśniakotłuszczaka.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Lek sierocy (TAK/NIE)	4 sierpnia 2010 r. Wskazanie: leczenie pacjentów w wieku 3 lat i starszych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego

Informacje dodatkowe: po dacie złożenia wniosku (30.10.2013 r.) EMA opublikowała zmienioną Charakterystykę Produktu Leczniczego (21 listopada 2013 r.) dla produktu leczniczego Votubia. W dniu 19 września 2013 r. EMA wydała pozytywną decyzję na temat modyfikacji zarejestrowanego wskazania. Wskazanie zarejestrowane w dniu 2 września 2011 r. dotyczy w leczeniu pacjentów w wieku 3 lat i starszych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego podwyściółkowy gwiaździak olbrzymiokomórkowy (ang. subependymal giant cell astrocytoma, SEGA), łagodny guz mózgu – u dorosłych i dzieci, u których guza mózgu nie można usunąć operacyjnie. Aktualne wskazanie (19 września 2013 r.) dotyczy pacjentów z podwyściółkowym gwiaździakiem olbrzymiokomórkowym (SEGA), łagodny guz mózgu – u dorosłych i dzieci, u których guza mózgu nie można usunąć operacyjnie. Dodatkowo, w ChPL zawarto dodatkowe dane na temat bezpieczeństwa oraz dawkowania, które uwzględnione zostały w dalszej części niniejszego opracowania.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002311/WC500123227.pdf

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściótkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Votubia 2,5 mg, 30 tabl. – 5 953,5 zł Votubia 5 mg, 30 tabl. – 11 907 zł Votubia 10 mg, 30 tabl. – 15 916,64 zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	[redacted]
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

Opis proponowanego [redacted]

Tabela 9. Najważniejsze elementy wnioskowanego [redacted]

Nazwa programu	[redacted]
Cel programu	[redacted]
Kryteria włączenia do programu	[redacted]
Kryteria wyłączenia z programu	[redacted]

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwysiężkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Dawkowanie i sposób podawania	
Monitorowanie leczenia	
Kryteria zakończenia udziału w programie	

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Nie zidentyfikowano produktów leczniczych refundowanych w Polsce we wnioskowanym w wskazaniu.

Analiza danych z wytycznych praktyki klinicznej oraz opinii ekspertów wskazuje, iż rekomendowaną metodą leczenia chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego jest niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego wskazane jest leczenie ewerolimusem.

Tabela 10. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Międzynarodowe	International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group ITSCCG 2013	Pacjentom z objawową, ostrą SEGA rekomenduje się chirurgiczną resekcję guza, przy jednoczesnej możliwości wymagania odprowadzenia płynu mózgowo-rdzeniowego. Dla rosnących i asymptomatycznych SEGA, rekomenduje się chirurgiczną resekcję lub farmakoterapię inhibitorami mTOR (ewerolimus). Przy ustalaniu terapii, opcje terapeutyczne powinny być rozważone przy udziale pacjenta lub jego rodziców i powinny brać pod uwagę: ryzyko komplikacji lub efektów niepożądanych, koszt terapii, oczekiwaną długość terapii, potencjalny wpływ na schorzenia towarzyszące stwardnieniu guzowatemu. Pacjenci z jednostronnym, pojedynczym i całkowicie resekcyjnym SEGA, bez indywidualnych czynników ryzyka lub innych schorzeń, mogą odnieść korzyść z zabiegu chirurgicznego. W przypadku pacjentów z chorobą wieloukładową lub wieloma lub naciekającymi zmianami SEGA, u których nie ma możliwości przeprowadzenia całkowitej resekcji, mogą odnieść korzyść z terapii inhibitorem mTOR.
Międzynarodowe	Jozwiak 2013	Terapia inhibitorami mTOR (w tym ewerolimusem) powinna być rozważona w przypadku: - dorosłych lub dzieci w wieku ≥ 3 lat z diagnozą guzów podwyściółkowych olbrzymiokomórkowych (SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego u których wymagana jest interwencja terapeutyczna, nie kwalifikujący się do zabiegu operacyjnego Przeciwwskazaniami do zabiegu operacyjnego są: - przeciwwskazania do znieczulenia lub ogólnie zabiegu operacyjnego - gdy pełna resekcja guza/ów podczas operacji jest wątpliwa - w rzadkich przypadkach obecności obustronnych zmian sklepienia (gdy zabieg operacyjny może być obciążony wysokim ryzykiem powikłań)
Międzynarodowe	Campen 2011	Farmakoterapia: - ewerolimus okazał skuteczność w stabilizacji lub (w kilku przypadkach) w zmniejszeniu SEGA

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. Sergiusz Józwiak – konsultant krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej [zgłoszono konflikt interesów]	Wszyscy pacjenci z rosnącymi guzami mózgu SEGA wymagają interwencji. Dotychczas, ci którzy nie mieli przeciwwskazań do operacji mieli zabieg. Innych opcji leczenia nie było. Szacuję, że operuje się rocznie u Polsce ok. 20 chorych.	Część operowanych chorych (ok. 1/3 operowanych) będzie kwalifikowana do programu lekowego. Obserwacje prowadzi się jedynie u chorych z guzkami poniżej 1 cm, ale oni nie są operowani.	Z braku ewerolimusu, u osób które nie mają przeciwwskazań do zabiegu, ale np. rokują szybki odrost guza - wykonuje się zabieg operacyjny. Jeśli jest on subtotalny lub paliatywny – nastąpi odrost. Ci pacjenci powinni być leczeni inhibitorem mTOR. U tych chorych ryzyko zgonu z powodu pow kłań pooperacyjnych jest także duże.	U chorych nie kwalifikujących się do zabiegu jedyną terapią pozostaje ewerolimus.	U chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego wskazane jest leczenie ewerolimusem
Prof. Beata Zalewska-Szewczyk - konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej [zgłoszono konflikt interesów]	Nie istnieje w chwili obecnej skuteczna terapia leczenia w nieoperacyjnych SEGA w przypadku TSC. Jeśli występuje ciasnota śródczaszkowa, pacjenci są poddawani leczeniu neurochirurgicznemu w postaci założenia zastawki komorowo-otrzewnowej. Padaczka jest leczona z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych, w 50% jest lekooporna, w takich przypadkach rozważa się chirurgiczne usunięcie ogniska padaczkorodnego.	Brak aktywnego leczenia	W ocenie kosztów leczenia SEGA należy uwzględnić ryzyko pow kłań, koszty ich leczenia, stopień kalectwa pacjentów i jego koszty społeczne i ekonomiczne, a także koszty leczenia innych manifestacji TSC. W tej sytuacji technologia z zastosowaniem ewerolimusu jest uzasadniona zarówno pod względem finansowym, jak i społecznym.	W przypadku nieoperacyjnych SEGA u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym najbardziej skuteczną jest terapia z zastosowaniem ewerolimusu.	Zgodnie z rekomendacjami 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Concensus Group - w określonym powyżej wskazaniu rekomendowana jest terapia z zastosowaniem ewerolimusu

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Dla ewerolimusu w populacji pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego jako komparator wskazano placebo/brak leczenia przyczynowego. Kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór komparatora, wraz z komentarzem Agencji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Brak leczenia przyczynowego/ podanie placebo	<ul style="list-style-type: none"> - ewerolimus jest jedynym lekiem zarejestrowanym w Polsce (i na świecie) do stosowania w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego; - ewerolimus jest jedyną (jak do tej pory) rekomendowaną metodą leczenia chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego jest zastosowanie ewerolimusu; - brak wskazania w wytycznych praktyki klinicznej (polskich i zagranicznych) innych opcji leczenia, które mogą być stosowane w analizowanej populacji chorych; - wykorzystanie wnioskowanej technologii u większości pacjentów z analizowanej populacji w ramach TPZ chemioterapii niestandardowej lub badań klinicznych; - wybór komparatorów jest zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTM i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu. 	<p>Nie odnaleziono refundowanych komparatorów w przedmiotowym wskazaniu.</p> <p>Składnikiem analizy klinicznej powinna być ocena skuteczności technologii względem placebo lub najlepszej dotychczasowej terapii.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej oraz opiniami ekspertów u pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu rekomendowaną opcją terapeutyczną jest stosowanie ewerolimusu.</p> <p>W przypadku braku leczenia ewerolimusem stosowane jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC), w związku z czym stanowi właściwy komparator.</p>

Stwardnienie guzowate jest chorobą postępującą i wyniszczającą bez stosowania leczenia, zatem w rzeczywistej praktyce klinicznej pacjenta nie powinno pozostawiać się bez leczenia (obserwując naturalny przebieg choroby) lub podając placebo. Przyjęcie BSC jako komparatora stanowi właściwe podejście analityczne. Wybór znajduje uzasadnienie w kontekście ewentualnej dostępności dowodów naukowych.

Opinie ekspertów klinicznych wskazują, iż nie istnieje w chwili obecnej skuteczna terapia leczenia nieoperacyjnych guzów SEGA w przypadku TSC. Wytyczne kliniczne zalecają obok ewerolimusu stosowanie najlepszego leczenia wspomagającego. Nie określają jednak, co wchodzi w skład BSC. Podsumowując, można stwierdzić, iż właściwym komparatorem jest najlepsze leczenie wspomagające, odzwierciedlające aktualną praktykę kliniczną.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo ewerolimusu w przedmiotowym wskazaniu, w porównaniu z dowolnym komparatorem opublikowanych do stycznia 2014, w języku polskim lub angielskim. Nie odnaleziono, żadnych dodatkowych przeglądów. Nie są dostępne żadne niezależne przeglądy systematyczne, niefinansowane ze środków wnioskodawcy.

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych wnioskodawca zidentyfikował 5 opracowań (badań) wtórnych dotyczących m.in. zastosowania ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Odnaleziono: 3 przeglądy – Curran 2012, Hallet 2011, Lebwohl 2011, 2 raporty HTA – EMA 2011 (rejestracyjny), FDA 2012.

Publikacji Curran 2012 oraz Lebwohl 2011 nie można uznać za przeglądy systematyczne z uwagi na brak opisu przeprowadzonego wyszukiwania i selekcji włączonych badań. Stąd w poniższej tabeli przedstawiono opis jedynie przeglądu systematycznego Hallet 2011. Dodatkowo w tabeli zamieszczono opisy 2 raportów HTA włączonych przez wnioskodawcę: EMA 2011 i FDA 2012 oraz najnowszy raport EMA 2013.

Tabela 13. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność ewerolimus w terapii gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski	Komentarz
Przeglądy systematyczne				
Hallett 2011 <u>Źródła finansowania:</u> Novartis	Cel: podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat objawów neurologicznych związanych ze stwardnieniem guzowatym Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 2001 r. – maj 2010 r.	Populacja: pacjenci ze zdiagnozowanym stwardnieniem guzowatym Interwencje: terapie stosowane w leczeniu stwardnienia guzowatego Kryteria włączenia: Do przeglądu włączano publikacje pełnotekstowe, a także abstrakty, które spełniały określone warunki (dotyczyły tematyki stwardnienia guzowatego, zawierały słowa kluczowe, zostały opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat i dotyczyły grupy co najmniej 20 pacjentów). Przeszukano bazy danych: MEDLINE, EMBASE, przeszukano doniesienia z konferencji naukowych i strony towarzystw zajmujących się analizowaną tematyką, dane z nieopublikowanych indeksowanych czasopismach medycznych. Wykluczono natomiast niesystematyczne przeglądy opublikowane w latach 2000-2006.	Informacje o objawach neurologicznych, które występują w stwardnieniu guzowatym opierają się na badaniach epidemiologicznych oraz otwartych, nierandomizowanych badaniach klinicznych. Zabieg chirurgiczny jest standardem postępowania w przypadku objawowych gwiaździków podwyściółkowych o brzymiokomórkowych, jednakże jest terapią inwazyjną niosącą za sobą ryzyko wielu pow. kł. Małoliczebne, jednoramienne, pierwsze badana klinicznie dotyczące zastosowania ewerolimusu w terapii gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego wskazują na istotną skuteczność ewerolimusu w redukcji wielkości guza, redukcji częstości występowania drgawek, zmniejszenie konieczności zastosowania zabiegu chirurgicznego, poprawę jakości życia oraz na korzystny profil bezpieczeństwa. Niemniej jednak, istnieje konieczność potwierdzenia skuteczności i profilu bezpieczeństwa ewerolimusu w kolejnych badaniach.	W analizie wnioskodawcy uwzględniono wszystkie badania dotyczące podania ewerolimusu w przebiegu stwardnienia guzowatego.
Raporty HTA				
EMA 2013	Cel: ocena efektywności klinicznej ewerolimusu w terapii gwiaździka podwyściółkowego o brzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego – zmiana zakresu wskazania	Populacja: pacjenci z podwyściółkowym gwiaździkiem olbrzymiokomórkowym Nie podano kryteriów poszukiwania badań. Nie podano kryteriów poszukiwania badań. Kryteria włączenia: Badania dotyczące stosowania ewerolimusu w terapii gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego. Badania włączone: badanie rejestracyjne, badanie EXIST-1, badanie o akronimie Study M2301 oraz Study C2485 (nie podano referencji),	Pozytywnie zarekomendowano rozszerzenie wskazania (terapii gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia) dla populacji dzieci poniżej 3 roku życia oraz rejestrację trzech produktów w nowych dawkach: tabletki rozpuszczalne 2 mg, 3 mg, 5 mg. CHMP uznał, że wykazano, iż lek Votubia zmniejsza rozmiary guzów mózgu u dorosłych i dzieci, i można się spodziewać, że spowoduje to złagodzenie objawów podmiotowych i przedmiotowych SEGA, takich jak drgawki, wodogłowie (nagromadzenie płynu w mózgu) oraz podwyższone ciśnienie śródmózgowe. Chociaż w tym schorzeniu standardem jest wciąż leczenie operacyjne, oczekuje się, że stosowanie leku Votubia przyniesie korzyść pacjentom, u których guza nie można usunąć chirurgicznie. Wykazano również, że lek Votubia zmniejsza rozmiary guzów nerki u pacjentów z naczyniakomięśniakiotłuszczakiem. Działania niepożądane leku uznano za łatwe do opanowania i miały one zwykle łagodny lub umiarkowany przebieg. Zatem Komitet uznał, że korzyści ze stosowania produktu Votubia przewyższają ryzyko, i zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. <u>Lek Votubia został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że będą gromadzone dodatkowe informacje na temat tego leku, w szczególności na temat działania długoterminowego.</u> Co roku Europejska Agencja Leków dokona przeglądu wsze kich nowych dostępnych informacji	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym opracowaniu wtórnym.

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski	Komentarz
			<p>i w razie potrzeby uaktualni niniejsze sprawozdanie.</p> <p>firma wytwarzająca produkt Votubia przedstawi więcej wyników badań dotyczących długoterminowego działania leku, czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie oraz sposobu przetwarzania leku w organizmie.</p>	
EMA 2011	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej ewerolimusu w terapii gwiaździka podwyściółkowego o brzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego (procedura rejestracyjna)</p>	<p>Populacja: pacjenci w wieku 3 lat i starsi z podwyściółkowym gwiaździkiem olbrzymiokomórkowym. Nie podano kryteriów poszukiwania badań.</p> <p>Kryteria włączenia: Badania dotyczące stosowania ewerolimusu w terapii gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego.</p> <p>Badania włączone: badanie rejestracyjne oraz badanie EXIST-1 (nie podano referencji).</p>	<p>Pozytywnie zarekomendowano stosowanie ewerolimusu (tabletki 2,5 mg, 5 mg, 10 mg) w analizowanej populacji.</p> <p>Zmniejszenie objętości SEGA przekłada się na takie korzyści kliniczne jak redukcja ryzyka wystąpienia wodogłowia oraz objawów nadciśnienia wewnątrzczaszkowego takich jak drgawki, zmniejsza też ryzyko konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego i potencjalnie może wpływać na przedłużenie przeżycia całkowitego w analizowanej populacji. Główne działania niepożądane towarzyszące terapii ewerolimusem obejmują infekcje i zapalenie jamy ustnej, które to działania są łatwe w leczeniu i nieuważane za poważne.</p> <p>Lek Votubia został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że będą gromadzone dodatkowe informacje na temat tego leku, w szczególności na temat działania długoterminowego. Co roku Europejska Agencja Leków dokona przeglądu wszechkierunkowych nowych dostępnych informacji i w razie potrzeby uaktualni niniejsze sprawozdanie.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym opracowaniu wtórnym.</p>
FDA 2012	<p>związany ze stwardnieniem guzowatym, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego.</p> <p>Interwencje: ewerolimus.</p>	<p>Populacja: pacjenci w wieku 3 lat i starsi z podwyściółkowym gwiaździkiem olbrzymiokomórkowym. Nie podano kryteriów poszukiwania badań.</p> <p>Kryteria włączenia: Dokonano przeglądu literatury dotyczącej stosowania ewerolimusu w populacji pacjentów w wieku 3 lat lub więcej z podwyściółkowym gwiaździkiem olbrzymiokomórkowym związanym ze stwardnieniem guzowatym, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego oraz uzyskano szczegółowe informacje z badań włączonych do analizy, pochodzące od producenta leku.</p> <p>Badania włączone: (dotyczące gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego): badanie rejestracyjne oraz badanie o akronimie EXIST-1 (nie podano referencji).</p>	<p>Wyniki włączonych badań wskazują na skuteczność ewerolimusu w terapii podwyściółkowego gwiaździka olbrzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego, mierzoną redukcją objętości zmian nowotworowych. We włączonych badaniach, ewerolimus stosowany w zalecanych dawkach, w populacji pacjentów dorosłych i pediatrycznych charakteryzował się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do tego opisanego wcześniej w innych wskazaniach. Najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym było zapalenie jamy ustnej. W obydwu włączonych badaniach ryzyko przerwania leczenia było niskie, nie obserwowano również zgonów podczas trwania terapii.</p>	<p>W przedmiotowym opracowaniu oceniano pacjentów w wieku 3 lat i starszych.</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Według metodologii zadeklarowanej przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej ocenianego schematu leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych: Medline (dostęp przez Pubmed), Embase, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination, rejestry badań klinicznych: National Institutes of Health i Current Controlled Trials Register oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Wskazano również na sprawdzenie doniesień w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych, a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy. Przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi oraz podmiotem odpowiedzialnym w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badanie kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Wyszukiwanie wnioskodawcy przeprowadzono w dniach 11.04.-03.09.2013 roku (data ostatniego wyszukiwania: 03.09.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Dodatkowo wnioskodawca w ramach analizy bezpieczeństwa, uwzględnił dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych oraz baz: EPAR (EMA), FDA, URPL, Health Canada, WHO, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex.

Analiza wnioskodawcy zawiera prawidłowy opis przeprowadzonej strategii wyszukiwania. W analizie zawarto również diagram przedstawiający proces selekcji i listę badań wykluczonych.

Agencja przeprowadziła aktualizację wyszukiwania badań (24.02.2014 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo preparatu. Nie odnaleziono żadnych dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

Analitik AOTM uznał strategię wyszukiwania autorów AKL wnioskodawcy za wystarczająco czułą, a wyszukiwanie za zgodne z wytycznymi HTA. Nie zidentyfikowano innych badań spełniających kryteria włączenia przed ani po dacie złożenia wniosku.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy z gwiazdziakiem podwyżściótkowym o brzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.	Brak (nie podano).	Kryteria włączenia dotyczące populacji zgodne z wskazaniem rejestracyjnym oraz dołączonym programem lekowym.
Interwencja	Stosowanie produktu leczniczego Votubia (ewerolimus, tabletki),	Brak (nie podano).	Brak
Komparator	Brak leczenia przyczynowego/podanie placebo	Brak (nie podano).	Aktualnie w praktyce lekarskiej brak jest alternatywnej technologii leczenia przyczynowego chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyżściótkowymi olbrzymiokomórkowymi

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
			(SEGA) wymagającymi leczenia.
Punkty końcowe	Efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona m.in.: redukcją wielkości guza, czasem do wystąpienia progresji choroby, odpowiedzią na leczenie (w zakresie: zmian objętości gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego, zmian skórnych związanych z gwiaździkiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym), zmian w zakresie naczynekomięśniakotłuszczaków związanych z gwiaździkiem podwyściółkowym o brzymiokomórkowym, stabilizacją choroby, chorobą postępującą, wskaźnikiem kontroli choroby, odsetkiem pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego, zmianą częstości napadów padaczkowych, odsetkiem pacjentów kontynuujących leczenie w momencie zakończenia obserwacji, rezygnacją z badania z powodu progresji choroby, jakością życia) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony m.in. ryzykiem wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych [ogółem, ciężkich i poważnych], działań niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem, działań niepożądanych prowadzących do konieczności czasowego przerwania leczenia lub redukcji dawki, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia określonych działań niepożądanych, zgonem z powodu działań niepożądanych [ogółem oraz związanych z zastosowanym leczeniem]),	Brak (nie podano).	Brak oceny w analizowanych badaniach pierwszorzędowego punktu końcowego - czasu przeżycia całkowitego.
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne czy opisy przypadków).	Brak (nie podano).	Brak.
Inne kryteria	Badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim, wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi, badania, w których populację docelową stanowili chorzy z gwiaździkiem podwyściółkowym o brzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego, badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu względem wybranego komparatora – braku leczenia przyczynowego/ podania placebo, randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności, ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali Jadad.	Brak (nie podano).	Kryterium: „ocena wiarygodności wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali Jadad” - założenie arbitralne, opiera się na subiektywnej ocenie analityka.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego w porównaniu do braku leczenia przyczynowego/podania placebo w terapii pacjentów z gwiaździkiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie kliniczne z randomizacją, podwójnie zaślepienie, bezpośrednio porównujące ewerolimus z placebo w terapii pacjentów z gwiaździkiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego – badanie o akronimie EXIST-1. Analizę badania wnioskodawca oparł głównie na dwóch publikacjach pełnotekstowych (Franz 2013, Kotulska 2013), własnym raporcie z badania (Ford 2013), protokole opublikowanym na stronach wnioskodawcy (Novaris 2011), wyników opisanych w prezentacji multimedialnej (Franz 2012 ppt) oraz abstrakcie konferencyjnym [Jozwiak 2013 abst. 1].

Dodatkowo, w przypadku danych dotyczących subanalizy wyników dotyczących pacjentów w wieku poniżej 3 lat skorzystano z danych opisanych w abstrakcie konferencyjnym dla okresów obserwacji wynoszących 35 miesięcy (mediana) i 36 miesięcy [Jozwiak 2013 abst.2].

Dodatkowo uwzględniono 13 abstraktów konferencyjnych oraz 1 prezentację (szczegółowo wyszczególnione AKL wnioskodawcy).

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwysięłkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Badanie EXIST-1 zostało opublikowane w trakcie trwania (tzn. przed jego zakończeniem, ponieważ dostępne dane umożliwiały przeprowadzenie wstępnej analizy skuteczności i bezpieczeństwa).

Ponadto do AKL wnioskodawcy włączono 1 nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej - badanie rejestracyjne (publikacje pełnotekstowe: Franz 2 2013, Kruger 2013, Tillema 2012, Kruger 2010) oraz 15 badań klinicznych o niższej wiarygodności - opisy przypadków/serii przypadków dotyczących stosowania ewerolimusu w populacji chorych z SEGA w przebiegu stwardnienia guzowatego (Cappellano 2012, Yalon 2011, Józwiak 2011, Perek-Polnik 2012, Franz 3 2013, Gipson 2013, Aguilera 2013, Kotulska 2 2013 – badania opublikowane pełno tekstowe; pozostałe dostępne jedynie w postaci abstraktów lub przekazane przez wnioskodawcę (szczegółowe dane w AKL wnioskodawcy)).

Tabela 15. Charakterystyka badania RCT oraz badania rejestracyjnego włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

ID badania, źródło finansowania	Interwencje	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
EXIST-1 Źródło finansowania: Novartis Pharmaceuticals.	<p>Grupa badana: ewerolimus (początkowo w dawce 4,5 mg/m² powierzchni ciała dziennie, następnie dawkowanie modyfikowano do uzyskania minimalnego stężenia leku we krwi w zakresie 5-15 ng/ml)</p> <p>Grupa kontrolna: placebo (nie podano schematu podań).</p>	<p>Wieloośrodkowe (24 ośrodki kliniczne w 10 krajach), randomizowane, III fazy, podwójnie zaślepione</p> <p>Typ hipotezy: <i>superiority</i></p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5.</p> <p>Okres leczenia: 6 miesięcy - fazy podwójnie zaślepiona – wszyscy pacjenci otrzymywali ewerolimus lub placebo</p> <p>Okres obserwacji: 4-5 lat – faza otwarta</p> <p>Faza główna badania (podwójnie zamaskowana) mediana wynosiła 9,7 miesiąca (42 tygodnie) - w grupie badanej mediana ekspozycji na ewerolimus wynosiła 41,9 tygodni [zakres: 24,0-78,9]; w grupie kontrolnej mediana ekspozycji na placebo wyniosła 36,1 tygodni [zakres: 13,9-79,7].</p> <p>W fazie otwartej głównej części badania okres ekspozycji na ewerolimus mieścił się w zakresie 90 do 377 dn.</p> <p><u>Pacjenci utraceni z badania:</u> Grupa badana: 2 osoby (3%). Grupa kontrolna: 8 osób (21%). Łącznie: 10 osób (8,5%).</p>	<p><u>Liczebność grup</u> Grupa badana: ewerolimus, N=78. Grupa kontrolna: placebo, N=39.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 0-65 lat, - rozpoznanie stwardnienia guzowatego, -przynajmniej jedno ognisko gwiaździa podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego o największej średnicy wynoszącej 1 cm lub więcej, stwierdzone w badaniu MRI (spełniające co najmniej jeden z następujących warunków przy porównywaniu wyników z czterech tygodni w okresie randomizacji do wcześniejszych wyników badań MRI: stopniowe powiększanie się guza definiowane jako wzrost objętości co najmniej 25%, pojawienie się nowego nacieku o średnicy 1 cm lub więcej, pojawienie się lub powiększenie wodogłowia), - stabilny stan pacjenta, - brak konieczności operacji z powodu gwiaździa podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego, -brak poważnego wodogłowia, -brak zagrażającej życiu przepukliny mózgowej, - w przypadku kobiet w wieku reprodukcyjnym ujemny wynik testu ciążowego oraz stosowanie skutecznych metod antykoncepcji, - pisemna zgoda na udział w badaniu podpisana przez pacjentów (powyżej 18 roku życia) lub przez rodziców / opiekunów w przypadku pacjentów poniżej 18 roku życia.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> - konieczność operacji z powodu gwiaździa podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego, - zawał serca, dusznica bolesna, udar o pochodzeniu miażdżycowym, niewydolność płuc, zaburzenia funkcji wątroby, -ciąża lub karmienie piersią, -powikłana infekcja w momencie randomizacji, -przeszczep organów w historii choroby, -zabieg chirurgiczny w okresie 2 miesięcy przed randomizacją, -wcześniejsza terapia inhibitorami mTOR (syrolimus, temsyrolimus, ewerolimus), -stosowanie leków eksperymentalnych w okresie 30 dni przed randomizacją,</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> - odpowiedź na leczenie (dotycząca zmian objętości gwiaździa podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego[główny punkt końcowy badania]),</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> - czas do wystąpienia progresji gwiaździa podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego -odpowiedź na leczenie (dotycząca nasilenia zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym), -odpowiedź na leczenie (dotycząca zmian w zakresie naczyńniakomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym), - zmiana częstości napadów padaczkowych, - profil bezpieczeństwa</p>

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

ID badania, źródło finansowania	Interwencje	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> -niekontrolowana hiperlipidemia, -niekontrolowana cukrzyca, -pacjenci ze skłonnością do krwawienia lub przyjmujący doustnie antagonistów witaminy K, -nosicielstwo wirusa HIV, -niemożność regularnego stawiania się na wizyty kontrolne, -niemożność przeprowadzenia diagnostyki MRI (z powodu metalowych implantów lub klaustrofobii), -poziom kreatyniny > 1,5 x górna granica normy, -nowotwór złośliwy w historii choroby w okresie 2 lat od rozpoczęcia badania (za wyjątkiem raka kolczystokomórkowego lub podstawnokomórkowego skóry), -poważny stan kliniczny wpływający na bezpieczeństwo stosowanej terapii lub stosowanie się do zaleceń lekarskich. 	
<p>Badanie rejestracyjne Źródło finansowania: <i>Novartis</i>.</p>	<p>Grupa badana: ewerolimus</p> <p>Schemat leczenia: Dawka początkowa wynosiła 3.0 mg/m², i była stopniowo zwiększana do momentu osiągnięcia minimalnego stężenia leku we krwi 5-15 ng/ml.</p> <p>U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane zredukowano dawkę leku o 25%.</p>	<p>Badanie nierandomizowane, prospektywne, otwarte, jednoramienne, faza I-II; jednośródkowe.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> główna faza badania trwała 6 miesięcy, po tym okresie pacjenci mogli kontynuować leczenie ewerolimusem (jeżeli wystąpiła u nich redukcja objętości guza w fazie głównej).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 45,7 miesiąca (mediana). Mediana okresu obserwacji w fazie głównej badania wyniosła 21,5 miesiąca, a w fazie przedłużonej 34,2 miesiąca.</p> <p>Podczas pierwszych 6 miesięcy: N=1 (z powodu niestosowania się do zaleceń lekarza i pogorszenia objawów hiperkinezy).</p>	<p><u>Liczebność grup</u> Grupa badana: 28 uczestników</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> -wiek powyżej 3 roku życia, -zdiagnozowane stwardnienie guzowate (na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Gomeza lub pozytywnego wyniku testu genetycznego), -wzrost podwyściółkowego gwiaździka olbrzymiokomórkowego (powiększenie wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej, potwierdzone w co najmniej w 2 kolejnych badaniach MRI), -stabilny klinicznie stan pacjenta, -brak objawów przepukliny mózgowej lub znaczącego wodogłowia, -wszyscy pacjenci powyżej 18 roku życia musieli podpisać dokument dotyczący świadomej zgody na udział w badaniu, w przypadku pacjentów poniżej 18 roku życia, wymagano pisemnej zgody na udział w badaniu udzielonej przez rodziców lub opiekunów oraz ustnego potwierdzenia ze strony pacjenta. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> -poważna powikłana infekcja, -niekontrolowany stan kliniczny mogący zaburzyć udział w badaniu (za wyjątkiem niekontrolowanej padaczki), -stosowanie leków eksperymentalnych w czasie 30 dni przed rozpoczęciem badania, -objawy przepukliny mózgowej lub znaczącego wodogłowia. 	<ul style="list-style-type: none"> -zmiana objętości podwyściółkowego gwiaździka olbrzymiokomórkowego w porównaniu do wartości początkowej, -zmiana częstości napadów padaczkowych, -zmiany w strukturze istoty białej w wybranych regionach mózgu, -jakość życia, -profil bezpieczeństwa.

Leczenie everolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Tabela 16. Charakterystyka opublikowanych badań klinicznych o niższej wiarygodności.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji
Cappellano 2012	Opis trzech przypadków, Czas badania: 2010 - nie podano. Sponsor: brak informacji	Trzech pacjentów w wieku: 3, 12 i 16 lat z gwiaździkiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego. <u>Schemat leczenia</u> Everolimus podawany w początkowej dawce 2,5-7,5 mg na dobę (zależnie od masy ciała), dostosowywanej w celu osiągnięcia stężenia leku we krwi w zakresie 5-15 ng/ml.	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> ponad 8 miesięcy.
Yalon 2011	Opis przypadku Czas badania: nie podano. Sponsor: <i>Novartis</i> .	Pacjent w wieku 28 lat z gwiaździkiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego. <u>Schemat leczenia</u> Everolimus podawany doustnie w dawce 10 mg na dobę.	<u>Okres leczenia:</u> 11 miesięcy. <u>Okres obserwacji:</u> 21 miesięcy.
Jóźwiak 2011, Perek-Polnik 2012	Opis przypadku, Czas badania: nie podano. Sponsor: brak informacji	Pacjent w wieku 11 lat z gwiaździkiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego. <u>Schemat leczenia</u> Everolimus podawany w dawce 4,5 mg/m ² na dobę.	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 12 miesięcy.
Aguilera 2013	Opis przypadku, Czas badania: nie podano. Sponsor: brak.	Pacjent w wieku 15 lat z gwiaździkiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym, zlokalizowanym zarówno w mózgu jak i w rdzeniu kręgowym, w przebiegu stwardnienia guzowatego oraz padaczką. <u>Schemat leczenia</u> Everolimus podawany w dawce 3 mg/m ² na dobę przez 2 tygodnie, następnie w dawce 6 mg/m ² na dobę (dawkę ponownie obniżono do 3 mg/m ² na dobę z powodu występującej neutropenii).	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 miesiące.
Gipson. 2013	Opis przypadku, Czas badania: nie podano. Sponsor: <i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i> .	Nastolatek z nieoperacyjnym gwiaździkiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym, w przebiegu stwardnienia guzowatego, oporną na leczenie padaczką, skłonnością do samookaleceń i zachowań agresywnych oraz upośledzeniem umysłowym. <u>Schemat leczenia</u> Everolimus (5-15 ng/ml) oraz okskarbazepina.	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 12 tygodni.
Kotulska 2013	Opis dwóch przypadków, badanie typu IVD [^] . Czas badania: nie podano. Sponsor: <i>Novartis</i> .	Monozygotyczne bliźniaczki w wieku 49 miesięcy z gwiaździkiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, bez naczyniakomięśniakotłuszczaków w nerkach. <u>Schemat leczenia</u> Everolimus podawany raz na dobę w dawce początkowej 4,5 mg/m ² , dostosowywanej w celu osiągnięcia stężenia leku w krwi w zakresie 5-15 ng/ml. Leczenie otrzymywała tylko jedna z dziewczynek.	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 miesiące.
Franz 3 2013	Opis czterech przypadków Czas badania: nie podano. Sponsor: <i>Novartis</i> .	Trzech pacjentów w wieku: 8, 20, 21 i 37 lat z gwiaździkiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, włączonych do badania, u których przeprowadzono zabieg resekcji guza przed włączeniem do badania <u>Schemat leczenia</u> Dawkowanie od 7,5 mg do 17,5 mg.	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> do 48 miesięcy.

Tabela 17. Punktu końcowe oceniane w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Punkty końcowe	
Ocena skuteczności	Ocena profilu bezpieczeństwa
<ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie (dotycząca zmian objętości gwiaździka podwyżsiołkowego olbrzymiokomórkowego; w tym również całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, choroba postępująca), - wskaźnik kontroli choroby dotyczący zmian objętości gwiaździka podwyżsiołkowego olbrzymiokomórkowego, - progresja choroby, - odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości gwiaździka podwyżsiołkowego olbrzymiokomórkowego, - pogorszenie w zakresie gwiaździka podwyżsiołkowego olbrzymiokomórkowego, - czas do wystąpienia pogorszenia choroby, - redukcja wielkości/objętości guza, - czas do wystąpienia progresji choroby, - czas przeżycia wolny od progresji choroby, - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - czas do wystąpienia pogorszenia choroby, - zmiana częstości napadów padaczkowych, - odpowiedź na leczenie dotycząca zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym (w tym również całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, choroba postępująca), - wskaźnik kontroli choroby dotyczący zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym, - zmiana częstości występowania zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym, - częstotliwość występowania zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym, - odpowiedź na leczenie dotycząca zmian w zakresie naczyńiakomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym (w tym również całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, choroba postępująca), - wskaźnik kontroli choroby dotyczący zmian w zakresie naczyńiakomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym, 	<ul style="list-style-type: none"> - poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych), - poszczególnych działań niepożądanych - bez względu na stopień nasilenia, w 3. lub 4. stopniu nasilenia, - działań niepożądanych związanych/podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem (ogółem, ciężkich, poważnych), - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, - poszczególnych działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu, - zgonu z powodu działań niepożądanych (ogółem oraz związanych z zastosowanym leczeniem), - działań niepożądanych prowadzących do konieczności czasowego przerwania leczenia lub redukcji dawki, - konieczności zmieszenia/ modyfikacji dawki leku, przerwania leczenia lub zastosowania dodatkowej terapii w związku z wystąpieniem działań niepożądanych, - konieczności hospitalizacji z powodu określonych działań niepożądanych, jak również - czas do utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Tabela 18. Definicje punktów końcowych zastosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Punkt końcowy	Definicja
Odpowiedź na leczenie - SEGA	Zmniejszenie objętości SEGA o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowych, brak jednoznacznego pogorszenia zmian innych niż docelowe SEGA, brak nowych zmian SEGA o ≥ 1 cm w najdłuższej średnicy oraz brak nowego lub nasilającego się wodogłowia.
Progresja SEGA	Wzrost od nadiru o $\geq 25\%$ w objętości SEGA oraz osiągnięcie objętości większej w stosunku do wartości wyjściowych, jednoznaczne nasilenie zmian innych niż docelowe SEGA, pojawienie się nowej zmiany SEGA o średnicy $\geq 1,0$ cm, wystąpienie wodogłowia lub pogorszenie istniejącego.
Częściowa odpowiedź na leczenie w zakresie zmian skórnych	Redukcja zmian skórnych o wartość z zakresu od 50% do 99%.
Odpowiedź na leczenie w zakresie angiomyolipomy (AML)	Zmniejszenie objętości angiomyolipomy o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowych, brak nowych guzów angiomyolipomy o najdłuższej średnicy $\geq 1,0$ cm, brak zwiększenia objętości nerek o $\geq 20\%$ od nadiru, brak krwawienia związanego z AML w stopniu ≥ 2 .
Progresja angiomyolipomy (AML)	Wzrost od nadiru o $\geq 25\%$ w objętości, pojawienie się nowej zmiany AML o średnicy $\geq 1,0$ cm, zwiększenia objętości nerek o $\geq 20\%$ od nadiru, krwawienie związane z AML w stopniu ≥ 2 .

Tabela 19. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis			
Skala zastosowana w ocenie zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym ang. <i>Physician's Global Assessment of Clinical Condition</i>	Stopień	Opis	Odpowiedź	
	0	Całkowity	Brak objawów choroby, 100% poprawa	Całkowita odpowiedź
	1	Prawie całkowity	Bardzo znacząca poprawa ($\geq 90\%$ do $< 100\%$), obecne tylko ślady choroby	Częściowa odpowiedź
	2	Znacząca poprawa	Znacząca poprawa ($\geq 75\%$ do $< 100\%$), obecne nieliczne objawy choroby	Częściowa odpowiedź
	3	Umiarkowana poprawa	Stan pośredni pomiędzy umiarkowaną a znaczącą poprawą ($\geq 50\%$ do $< 75\%$)	Częściowa odpowiedź
	4	Niewielka poprawa	Umiarkowana poprawa ($\geq 25\%$ do $< 50\%$), znaczące objawy choroby	Stabilizacja choroby
	5	Brak zmian	Brak zmian względem wartości początkowej ($\pm < 25\%$)	Stabilizacja choroby
6	Pogorszenie	Pogorszenie względem wartości początkowej ($\pm \geq 25\%$ lub więcej)	Pogorszenie choroby	
<i>Health-Related Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)</i>	Kwestionariusz służący ocenie jakości życia w padaczkę dziecięcą. Kwestionariusz przeznaczony dla rodziców dzieci z padaczką w wieku 4–18 lat. Zawiera 87 pozycji testowych, należących do pięciu kategorii: funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne, poznawcze, społeczne oraz zachowanie.			
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 3	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych. 1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne działania niepożądane. 4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: działania niepożądane związane ze śmiercią.			
Zmodyfikowane kryteria Gomeza	<p><u>Kryteria duże:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - naczynekowłókniaki (<i>angiofibroma</i>) skóry twarzy lub płaski włókniak na czole, - atraumatyczne włókniaki okołopaznokciowe, - znamiona bezbarwne (3 lub więcej), - ogniska skóry szagrynowej, - mnogie hamartoma siatkówki, - guzki korowe mózgu, - guzki podwyściółkowe mózgu, - podwyściółkowy gwiazdziak olbrzymiokomórkowy, - guzy serca pojedyncze lub mnogie, - lymphangiomatosis płuc, - angiomyolipoma nerek. <p><u>Kryteria małe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - mnogie ubytki szkliwa, - polipy odbytu, - torbiele kości, - ogniska migracji istoty białej mózgu, - włókniaki dziąseł, - hamartoma o lokalizacji pozanerkowej, - zmiany w siatkówce oka, - plamy na skórze typu „confetti”, - mnogie torbiele nerek. <p>Rozpoznanie jest pewne, gdy spełnione są 2 duże kryteria lub 1 duże i 2 małe, a prawdopodobne, gdy spełnione jest 1 duże i 1 małe kryterium. Rozpoznanie jest prawdopodobne przy występowaniu 1 dużego objawu i 1 małego objawu. Rozpoznanie jest możliwe przy występowaniu 1 dużego lub co najmniej dwu małych objawów.</p>			

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 RCT (EXIST-1), w którego ocenie jakości zastosowano skalę Jadad i omówiono jego inne elementy metodyki oraz 1 nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej (badanie rejestracyjne). Włączone badanie RCT zostało ocenione na 4 pkt w skali JADAD oraz uzyskało wysoką ocenę w skali GRADE.

Badanie EXIST-1 to randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie III fazy porównujące produkt leczniczy Votubia z placebo u pacjentów z SEGA, niezależnie od wieku. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Votubia lub do grupy otrzymującej placebo. Kryterium włączenia do badania była obecność co najmniej jednej zmiany SEGA o największej średnicy $\geq 1,0$ cm, określanej w badaniu MRI (na podstawie oceny miejscowej pracowni radiologicznej). Ponadto, włączenie do badania wymagało obecności dowodów na wzrost SEGA w seryjnie wykonywanych badaniach radiologicznych, obecności nowej zmiany o wielkości ≥ 1 cm w największym wymiarze bądź nowo rozpoznanego wodogłowia lub jego pogorszenia.

Łącznie zrandomizowano 117 pacjentów w stosunku 2:1, 78 do grupy badanej (otrzymujących ewerolimus) i 39 do grupy placebo. Obie grupy badane były na ogół zrównoważone pod względem parametrów demograficznych i wyjściowej charakterystyki choroby oraz wcześniejszego stosowania leków w terapii SEGA. Mediana wieku całej populacji wynosiła 9,5 lat (w grupie ewerolimus: 1,0 do 23,9; w grupie placebo: 0,8 do 26,6), 69,2% pacjentów miało 3 do < 18 lat i 17,1% miało < 3 lat w chwili włączenia do badania.

Spośród pacjentów włączonych do badania u 79,5% występowały obustronne SEGA, u 42,7% stwierdzano ≥ 2 docelowe zmiany SEGA, u 25,6% pacjentów stwierdzano wzrost guza w niższej powierzchni komory, u 9,4% pacjentów stwierdzano dowody na głębokie zacieki mięszone, u 6,8% pacjentów występowało wodogłowie potwierdzone radiologicznie, a 6,8% pacjentów było wcześniej poddanych leczeniu chirurgicznemu w związku z SEGA; u 94,0% pacjentów w chwili rozpoczęcia badania stwierdzano zmiany skórne, a u 37,6% występowały naczyniakiomięśniakotłuszczaki nerki (co najmniej jeden naczyniakiomięśniakotłuszczak o największej średnicy ≥ 1 cm).

Początkowa dawka ewerolimusu wynosiła $4,5 \text{ mg/m}^2$ na dobę, dostosowywana do osiągnięcia stężenia leku we krwi w zakresie 5-15 ng/ml.

Mediana okresu obserwacji wyniosła 9,7 miesiąca tj. 42 tygodnie (w grupie badanej mediana ekspozycji na ewerolimus wynosiła 41,9 tygodni [24,0-78,9]; w grupie kontrolnej mediana ekspozycji na placebo wyniosła 36,1 tygodni [13,9-79,7]).

W subpopulacji pacjentów poniżej 3 roku życia przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 35 miesięcy (33-38 miesięcy)(Kotulska 2013).

Pierwszorzędowym punktem końcowym był wskaźnik odpowiedzi SEGA, określany przez niezależną, centralną pracownię radiologiczną. Analizę stratyfikowano z uwzględnieniem zastosowania leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy (EIAED) w chwili randomizacji.

Najważniejszymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: bezwzględna zmiana częstości występowania wszystkich napadów w 24-godzinny badaniu EEG względem stanu wyjściowego do 24. tygodnia, czas do progresji SEGA oraz wskaźnik odpowiedzi w odniesieniu do zmian skórnych.

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji FAS, (ang. Full Analysis Set), definiowanej zgodnie z zasadą ITT (ang. Intention To Treat). Populacja FAS definiowana była jako wszyscy zrandomizowani do badania pacjenci. Populacja FAS obejmowała 78 pacjentów w grupie ewerolimus (grupa badana) oraz 39 pacjentów w grupie placebo (grupa kontrolna).

Dodatkowo wyniki dla głównego punktu końcowego badania o akronimie EXIST-1 (odpowiedź na leczenie dotycząca zmian objętości gwiazdzaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego) przedstawiono również dla populacji PPS (ang. Per-Protocol Set). Populacja PPS (N=75 w grupie ewerolimus i N=38 w grupie placebo) obejmowała wszystkich chorych z populacji FAS, u których nie wystąpiły poważne zaburzenia protokołu leczenia, u których możliwe było dokonanie oceny w zakresie skuteczności, i którzy ukończyli minimalny wymagany okres leczenia definiowany jako przyjmowanie przydzielonego leczenia przez $\geq 50\%$ dni podczas pierwszych 12 tygodni trwania badania).

Faza główna badania obejmowała okres od rozpoczęcia próby klinicznej do chwili, kiedy ostatni chory ukończył 6-miesięczny okres leczenia.

W zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji definiowanej jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku w fazie podwójnie zaślepionej, i u których przeprowadzono wiarygodną ocenę bezpieczeństwa po rozpoczęciu badania (N=78 w grupie ewerolimus i N=39 w grupie placebo). W populacji bezpieczeństwa pacjentów analizowano zgodnie z przyjmowanym leczeniem w fazie podwójnie zaślepionej. Podczas fazy podwójnie zamaskowanej badania (faza główna badania), pacjenci z grupy placebo, u których wystąpiła udokumentowana progresja choroby mogli przejść do fazy otwartej (ang. open label), w której przyjmowali ewerolimus.

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Dodatkowo założono również, że w przypadku wykazania przewagi ewerolimusu nad placebo w głównej fazie badania zostanie uruchomiona dodatkowa, przedłużona faza badania o akronimie EXIST-1. Faza ta miała trwać do 4 lat po tym jak ostatni pacjent został losowo przydzielony do danej grupy, co zapewniłoby dodatkowe 4-5 lat okresu obserwacji i leczenia z zastosowaniem ewerolimusu, dostarczając długoterminowych wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa analizowanego leku. Z uwagi na wykazanie przewagi ewerolimusu nad placebo, faza przedłużona badania została rozpoczęta, jednak na chwilę obecną brak dostępu do wyników z tej fazy badania.

Badanie bez grupy kontrolnej (badanie rejestracyjne)

Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej, którego celem była ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Votubia u pacjentów z SEGA. Do udziału w badaniu konieczne było radiologiczne potwierdzenie wzrostu SEGA.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w zakresie skuteczności badania była zmiana objętości SEGA podczas głównej 6-miesięcznej fazy leczenia, stwierdzana na podstawie niezależnej oceny radiologicznej. Po głównej fazie leczenia pacjenci mogli wziąć udział w fazie przedłużonej badania, w której objętość SEGA oceniano co 6 miesięcy.

Grupa badana liczyła 28 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 11 lat (zakres od 3 do 34).

Następujące ograniczenia analizy klinicznej przedstawione przez Wnioskodawcę zostały podtrzymane przez AOTM:

- odnalezienie jednego badania randomizowanego dotyczącego zastosowania leku ewerolimus w terapii gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego występującego w przebiegu stwardnienia guzowatego [...]; należy jednak podkreślić, iż analizowane schorzenie jest chorobą ultraradką, a w takim przypadku przeprowadzenie randomizowanego badania stanowi dużą trudność ze względu na niewielką liczbę pacjentów, których można do badania zakwalifikować (do badania o akronimie EXIST-1 włączono 117 pacjentów, co stanowi dużą liczebność biorąc pod uwagę niewielkie rozpowszechnienie choroby w populacji),
- brak oceny w analizowanych badaniach pierwszorzędownego punktu końcowego - czasu przeżycia całkowitego (oceniano jednak inne ważne punkty końcowe, istotne klinicznie); ocena czasu przeżycia całkowitego nie była głównym i założonym punktem końcowym analizowanych badań, w celu oceny tego punktu końcowego potrzebny jest dłuższy okres obserwacji niż ten zastosowany w ocenianych badaniach, jak również większa liczebność porównywanych grup,
- przy analizie danych z publikacji pełnotekstowej (Franz 2013) oraz raporcie z badania dostarczonym przez wnioskodawcę (Ford 2013) zaobserwowano różnicę w przeliczanych wartościach procentowych pomiędzy publikacjami; w publikacji Franz 2013 wartości procentowe zostały zaokrąglone do pełnej liczby, a w raporcie Ford 2013 podawane są wartości do jednego miejsca po przecinku; w różnice te nie wpływają na poprawność wnioskowania,
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielskim, francuskim, niemieckim i polskim.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej wskazane przez wnioskodawcę i podtrzymane przez AOTM:

- zastosowanie randomizacji z przydziałem do grup w stosunku 2:1 oraz stratyfikacją względem przyjmowania leków przeciwpadaczkowych może zakłócać losowość przydziału do grupy badanej oraz kontrolnej i przez to wpływać na wynik badania,
- niewielka liczebność próby z punktu widzenia analiz statystycznych (liczba pacjentów w jednym ramieniu była mniejsza niż 100, co mogło utrudniać uzyskanie homogeniczności porównywanych grup chorych), utrudnia ona również interpretację wyników z przeprowadzonych analiz w podgrupach ze względu na bardzo małe ich liczebności, [...];
- w badaniu nie oceniano takich pierwszorzędownych punktów końcowych jak: czas przeżycia całkowitego lub przeżycia wolnego od progresji choroby (przedstawiono jedynie estymatory dla 6 i 12 miesięcznego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby), jednak ocena takich punktów końcowych w analizowanym wskazaniu wymaga dłuższego okresu obserwacji, dodatkowo, ocena czasu przeżycia całkowitego nie była głównym i założonym punktem końcowym analizowanego badania,
- w badaniu nie oceniano jakości życia pacjentów, stanowiącej istotny punkt końcowy dla pacjentów onkologicznych,

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

- mediana okresu obserwacji w grupie badanej i kontrolnej różniła się: w grupie badanej 41,9 tygodni, w grupie kontrolnej 36,1 tygodnia (mediana),
- badanie nie zostało jeszcze zakończone (jego zakończenie planowane jest na listopad 2014 roku), dopiero końcowe wyniki badania pozwolą na długoterminową ocenę stosowania ewerolimusu w analizowanym wskazaniu, jak również pozwolą być może na ocenę parametru przeżycia całkowitego, czasu trwania odpowiedzi na leczenie, jak również uniknięcia konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego w przyszłości,
- do badania włączono niewielką liczbę pacjentów z napadami padaczkowymi w momencie rozpoczęcia badania, co nie pozwoliło na wysnucie wiarygodnych wniosków odnośnie wpływu zastosowanej terapii na redukcję częstości napadów padaczkowych (nie był to jednak główny punkt końcowy badania),
- efektywność kliniczna ewerolimusu w subpopulacji pacjentów poniżej 3 roku życia oceniona została w mało liczebnej grupie (N=8),
- brak danych na temat wpływu zastosowanego leczenia na wzrost i rozwój pacjentów (z uwagi na fakt, iż do badania włączono głównie pacjentów pediatrycznych – mediana wieku w grupie badanej wynosiła 9,5 lat, a w grupie placebo 7,1 lat), wyniki takich analiz mają jednak zostać przedstawione po zakończeniu badania,
- do grupy badanej włączono istotnie statystycznie więcej pacjentów z wodogłowiem oraz mężczyzn niż do grupy kontrolnej.

Badanie rejestracyjne:

- brak randomizacji, zamaskowania próby i grupy kontrolnej,
- niewielka liczebność próby (N=28),
- w badaniu nie oceniano pierwszorzędowych punktów końcowych tylko surogaty, jednak mają one istotny związek z analizowanym schorzeniem i są istotne z klinicznego punktu widzenia,
- przedstawiono odniesienie wyników w zakresie stanu po leczeniu ewerolimusem do stanu pacjenta przed leczeniem,
- brak zdefiniowania, czy włączona populacja kwalifikowała się do leczenia chirurgicznego,
- nieliczna grupa osób biorących udział w badaniu przeszła wcześniejszy zabieg chirurgiczny usunięcia SEGA (5/28 osób, 4/28 osób).

Pozostałe badania o niższej wiarygodności były opisami przypadków lub serii przypadków i z definicji wiarygodność przedstawionych w nich wyników jest niska.

Dodatkowe uwagi AOTM:

- krótki czas trwania badania (mediana 9,6 miesiąca) oraz brak jednoznacznego określenia czy włączona populacja kwalifikowała się do zabiegu chirurgicznego sprawia, że wnioskowanie o długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania ewerolimusu we wnioskowanym wskazaniu może być niepewne.
- badanie zostało było sponsorowane przez producenta ocenianego preparatu (Novartis).

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza jakościowa w analizie wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta i kompletna. Wyniki badań przedstawiono w tabelach i w formie opisowej. Nie przeprowadzono ilościowej syntezy wyników, ponieważ do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 1 RCT. Mała liczba badań jest ograniczeniem wskazanym przez autorów analizy klinicznej wnioskodawcy.

W zestawieniu wyników – w analizie klinicznej str. 37-45 nie przedstawiono wyników dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego – zmiany częstości występowania napadów padaczkowych.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

EXIST-1

Wykazano przewagę ewerolimusu nad placebo w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, czyli najlepszej całkowitej odpowiedzi SEGA ($p < 0,0001$). Wskaźniki odpowiedzi wyniosły 34,6% (95% CI: 24,2; 46,2) w grupie ewerolimusu w porównaniu z 0% (95% CI: 0,0; 9,0) w grupie placebo.

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Przewagą wykazano również we ocenianych podgrupach: w podgrupie stosującej leki przeciwpadaczkowe, w porównaniu z pacjentami niestosującymi leki przeciwpadaczkowe, bez mutacji w obrębie TSC, z mutacją w obrębie TSC2, w podgrupach wyróżnionych ze względu wiek.

Odnotowano i.s. zmniejszenie się SEGA w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia ewerolimusem: u 73,0% pacjentów odnotowano zmniejszenie o $\geq 30\%$, a u 29,7% odnotowano zmniejszenie o $\geq 50\%$ podczas pierwszej oceny radiologicznej (tydzień 12.). Trwałe zmniejszenie było wyraźne w kolejnych punktach czasowych: w 24. tygodniu u 78,4% pacjentów odnotowano $\geq 30\%$ zmniejszenie, a u 41,9% zmniejszenie wyniosło $\geq 50\%$.

Nie odnotowano i.s. zmian w częstości występowania wszystkich napadów padaczkowych rejestrowana w 24-godzinym badaniu EEG względem stanu wyjściowego do 24. tygodnia (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy).

Onotowano pozytywne wyniki dotyczące pozostałych drugorzędowych punktów końcowych: czas do progresji SEGA i wskaźnik odpowiedzi ze strony zmian skórnych, niemniej jednak zgodnie z predefiniowanymi kryteriami oceny statystycznej drugorzędowych punktów końcowych badania klinicznego EXIST-1, statystyczna ocena wyników dotyczących progresji nowotworu, stopnia nasilenia zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym czy wielkości naczyńiakomięśniakotłuszczaka możliwa jest wyłącznie w przypadku wykazania istotnych różnic w odniesieniu do częstotliwości napadów padaczkowych. Stąd znamienność statystycznie nie może zostać formalnie uznana.

Wykazano i.s. klinicznie poprawę odpowiedzi ze strony zmian skórnych ($p=0,0004$), przy wskaźnikach odpowiedzi wynoszących 41,7% (95% CI: 30,2; 53,9) w grupie ewerolimusu oraz 10,5% (95% CI: 2,9; 24,8) w grupie otrzymującej placebo.

Mediana czasu do wystąpienia progresji SEGA nie została osiągnięta w żadnej z grup, wszystkie przypadki progresji wystąpiły w grupie placebo (6 uczestników w grupie placebo (15,4%; $p=0,0002$)). Oszacowany 6-miesięczny wskaźnik przeżycia bez progresji wynosił 100% w grupie badanej i 86 % w grupie kontrolnej. Szczegóły przedstawiają poniższe tabela.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności dla zmiennych dychotomicznych.

Punkt końcowy		Ewerolimus n/N (%), [95% CI]	Placebo n/N (%)	RR/RB/Peto OR ³ [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie (dotycząca zmian objętości SEGA)	populacja FAS [główny punkt końcowy badania] ^{1,2}	27/78 (34,6), [24,2; 46,2]	0/39 (0) [0,0; 9,0]	OR=6,91 [2,79; 17,15]	p < 0,05 p < 0,0001 [15,1, 52,4]**	3 [3; 5]
	populacja PPS	27/75 (36)	0/38 (0)	OR=7,11 [2,86; 17,70]	p < 0,05 p < 0,0001**	3 [3; 4]
	pacjenci bez mutacji w obrębie TSC	5/11 (45)	0/7 (0)	OR=8,50 [1,09; 66,42]	p < 0,05	3 [2; 43]
	pacjenci z mutacją w obrębie TSC1	5/10 (50)	0/3 (0)	OR=7,03 [0,55; 89,83]	p > 0,05	-
	pacjenci z mutacją w obrębie TSC2	16/55 (29)	0/29 (0)	OR=6,45 [2,07; 20,14]	p < 0,05	4 [3; 7]
	pacjenci stosujący leki przeciwpadaczkowe	4/15 (27)	0/7 (0)	OR=5,54 [0,57; 53,72]	p > 0,05	-
	pacjenci niestosujący leków przeciwpadaczkowych	23/63 (37)	0/32 (0)	OR=7,16 [2,67; 19,23]	p < 0,05	3 [3; 5]
	mężczyźni	12/49 (24)	0/18 (0)	OR=5,16 [1,27; 20,89]	p > 0,05	5 [3; 18]
	kobiety	15/29 (52)	0/21 (0)	OR=11,18 [3,32; 37,60]	p < 0,05	2 [2; 3]
	pacjenci w wieku < 3 lat	3/13 (23)	0/7 (0)	OR=5,58 [0,45; 68,55]	p > 0,05	-
	pacjenci w wieku 3-18 lat	21/55 (38)	0/26 (0)	OR=7,13 [2,47; 20,52]	p < 0,05	3 [2; 5]
	pacjenci w wieku ≥ 18 lat	3/10 (30)	0*/6 (0)	OR=6,34 [0,51; 78,02]	p > 0,05	-
		5*/10 (50)	0*/6 (0)	OR=8,86 [1,07; 73,41]	p < 0,05	2 [2; 52]
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości SEGA o $\geq 50\%$	po 12 tyg.	22/74 (30)	0/39 (0)	OR=6,55 [2,47; 17,37]	p < 0,05	4 [3; 6]
	po 24 tyg.	31/74 (42)	1/34 (3)	RB=14,24 [2,74; 81,44]	p < 0,05	3 [2; 5]
	po 48 tygodniach	14/32 (44)	0/14 (0)	OR=7,55 [1,96; 29,12]	p < 0,05	3 [2; 6]

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Punkt końcowy		Ewerolimus n/N (%), [95% CI]	Placebo n/N (%)	RR/RB/Peto OR ³ [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości SEGA o $\geq 30\%$	po 12 tyg.	54/74 (73)	3/39 (8)	RB=9,49 [3,55; 27,73]	p<0,05	2 [2; 3]
	po 24 tyg.	58/74 (78)	5/34 (15)	RB=5,33 [2,57; 12,24]	p<0,05	2 [2; 3]
	po 48 tyg.	58/74 (78)	5/34 (15)	RB=5,33 [2,57; 12,24]	p<0,05	2 [2; 3]
Odpowiedź na leczenie (dotycząca nasilenia zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym)	częściowa odpowiedź na leczenie	30/72 (42)	4/38 (11)	RB=3,96 [1,64; 10,33]	p<0,05 0,0004**	4 [3; 8]
Odpowiedź na leczenie (dotycząca zmian w zakresie naczyń i mięśniaków związanych ze stwardnieniem guzowatym)	ogółem	16/30 (53)	0/14 (0)	RB=9,51 [2,58; 35,02]	p<0,05	2 [2; 4]
Stabilizacja choroby		49/78 (63)	36/39 (92)	RR=0,68 [0,55; 0,83]	p<0,05	4 [3; 8]
Choroba postępująca		0/78 (0)	3/39 (8)	OR=0,05 [0,004; 0,53]	p<0,05	13 [5; 38]
Progresja gwiazdzia podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego		0/78 (0)	6/39 (15,4)	OR=0,04 [0,01; 0,25]	p<0,05	7 [4; 14]
Brak możliwości oceny		2/78 (3)	0/39 (0)	OR=4,54 [0,24; 86,99]	p>0,05	-
Wskaźnik kontroli choroby (dotyczący nasilenia zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym)		72/72 (100)*	37/38 (97)	RB=1,03 [0,96; 1,15]	p>0,05	-
Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie (w momencie zakończenia okresu obserwacji wynoszącego 9,7 miesiąca)		76/78 (97)	31/39 (79)	RB=1,23 [1,08; 1,51]	p<0,05	6 [3; 15]
Wskaźnik kontroli choroby (dotyczący zmian objętości gwiazdzia podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego)		76/78 (97)*	36/39 (92)*	RB=1,06 [0,97; 1,23]	p >0,05	-

¹według niezależnej oceny centralnej pracowni radiologicznej

²odpowiedź SEGA została potwierdzona w powtórnym badaniu obrazowym. Odpowiedź definiowano jako: $\geq 50\%$ zmniejszenie sumarycznej objętości SEGA względem stanu wyjściowego oraz dodatkowo brak jednoznacznego pogorszenia zmian SEGA niebędących zmianami docelowymi oraz dodatkowo brak nowych SEGA wielkości ≥ 1 cm w najdłuższym wymiarze oraz dodatkowo brak nowego rozpoznania wodogłowia lub jego pogorszenia

³ Iloraz szans obliczany metodą Peto

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów AKL wnioskodawcy. Wartości procentowe zostały zaokrąglone do pełnej liczby. Okres obserwacji: mediana 9,7 miesiąca (mediana ekspozycji na ewerolimus w grupie badanej 41,9 tygodni, a mediana ekspozycji na placebo w grupie kontrolnej 36,1 tygodni).

**wartości podane w publikacji Franz 2013

Tabela 21. Zmiana częstości napadów padaczkowych po 24 tyg. obserwacji – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

	Grupa badana: ewerolimus N = 78	Grupa kontrolna placebo N = 39
Średnia	-1,24 (6,12) [†]	-0,24 (5,70)
Wartość p	-0,2004	
Mediana	0,00	0,00
Zakres	-34 -13,0	-15,9 -14,4

Zmiana rejestrowana w 24-godzinym zapisie EEG względem wartości początkowej

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności dla zmiennych ciągłych.

Punkt końcowy	Ewerolimus N=78, mediana [95% CI]	Placebo N=39, mediana [95% CI]	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas do progresji gwiazdzia podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego	nie osiągnięto NA	nie osiągnięto NA	nie oceniano# [NA; NA]	0,0002

*Wyniki podane w publikacji Franz 2013. #nie podano wartości HR, ze względu na fakt, iż wszystkie obserwowane przypadki progresji gwiazdzia podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego wystąpiły w grupie kontrolnej NA-nie oszacowano.

Wyniki analizy efektywności klinicznej dla subpopulacji pacjentów w wieku < 3 lat

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Subpopulacja pacjentów w wieku poniżej 3 lat uczestnicząca w badaniu o akronimie EXIST-1 obejmowała 8 chorych, spośród których u żadnego nie obserwowano naczyniakomięśniakotłuszczaków, ani zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym w momencie rozpoczęcia badania.

Tabela 23. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego; badanie o akronimie EXIST-1, subpopulacja pacjentów w wieku poniżej 3 lat.

Punkt końcowy	Ewerolimus, n (%) N=8
Wskaźnik kontroli choroby [#]	8 (100%)
Odpowiedź na leczenie (całkowita odpowiedź na leczenie + częściowa odpowiedź na leczenie)	6 (75%)
Stabilizacja choroby	2 (25%)
Progresja choroby	0 (0%)

Grupa badana: początkowo zastosowana dawka leku ewerolimus 4,5 mg/m² na dobę, dostosowywana do osiągnięcia stężenia leku we krwi w zakresie 5-15 ng/ml. Okres obserwacji: 35 miesięcy (zakres: 33-38 miesięcy). [#]całkowita odpowiedź na leczenie + częściowa odpowiedź na leczenie + stabilizacja choroby;

W analizowanej subpopulacji, u jednego z chorych z poważną, oporną na leczenie padaczką uzyskano całkowity i stały zanik napadów padaczkowych wskutek zastosowania ewerolimusu, a u drugiego z pacjentów z oporną na leczenie padaczką uzyskano ponad 50% zmniejszenie liczby napadów padaczkowych w pierwszych 6 miesiącach terapii, efekt ten był stały. U kolejnego z pacjentów po pierwotnym, znaczącym spadku częstości napadów padaczkowych w pierwszym roku terapii, liczba napadów wzrosła, co spowodowało konieczność wprowadzenia trzeciego leku przeciwpadaczkowego u tego pacjenta. Spośród trzech chorych bez napadów padaczkowych oraz jednego chorego z padaczką w momencie rozpoczęcia leczenia nie obserwowano zmian w zakresie częstości napadów padaczkowych po terapii ewerolimusem, u żadnego chorego nie wykazano też zmian dotyczących rodzaju napadów padaczkowych, jak również nie obserwowano zmian w zakresie oceny neuropsychologicznej w porównaniu do wartości początkowych.

Pierwotna objętość SEGA zmniejszyła się w 6. miesiącu w porównaniu do rozmiarów wyjściowych ($p < 0,001$). U żadnego pacjenta nie obserwowano powstawania nowych zmian, nasilenia wodogłowia lub zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego. Żaden pacjent nie wymagał chirurgicznego usunięcia SEGA lub innego rodzaju leczenia z powodu SEGA.

Podsumowując, przeprowadzona analiza wykazała, że podanie ewerolimusu w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem wystąpienia:
 - odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w populacji ogólnej (populacja FAS i PPS), jak również w następujących subpopulacjach pacjentów: bez mutacji w obrębie *TSC*, z mutacją w obrębie *TSC2*, niestosujących leków przeciwpadaczkowych, w populacji kobiet, w populacji pacjentów w przedziale wiekowym 3-18 lat oraz ≥ 18 lat;
 - zmniejszenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego o $\geq 50\%$, $\geq 30\%$ po 12, 24 i 48 tygodniach;
 - ogólnej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym, ogólnej odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian skórnych w subpopulacji pacjentów w przedziale wiekowym 3-18 lat oraz ≥ 18 lat;
 - kontynuacji leczenia (w momencie zakończenia okresu obserwacji wynoszącego 9,7 miesiąca),
 - istotnym statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszeniem ryzyka:
 - stabilizacji w zakresie zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym;
 - stabilizacji oraz choroby postępującej w zakresie naczyniakomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym;
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu progresji choroby;
 - rezygnacji z udziału w badaniu w fazie podwójnie zamaskowanej;
 - brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

- odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian objętości gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w subpopulacji pacjentów z: w subpopulacji mężczyzn oraz chorych w wieku < 3 lat oraz ≥18, zmiany objętości gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w 48 tygodniu od rozpoczęcia badania
- zmiany częstości napadów padaczkowych po 24. tygodniach leczenia względem wartości początkowej (zarówno w populacji ogólnej, jak również w subpopulacji chorych, u których raportowano napady padaczkowe w momencie rozpoczęcia badania)
- wskaźnika kontroli choroby (dotyczącego zmian: objętości gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego, nasilenia zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym oraz zmian w zakresie naczyńomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym),
- pogorszenia w zakresie gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego,
- odsetka pacjentów, u których nie było możliwe przeprowadzenie oceny w zakresie: odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian objętości gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego, odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian skórnych (w populacji ogólnej i w subpopulacji pacjentów < 3 roku życia) oraz naczyńomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym.

Badanie II fazy z udziałem pacjentów z SEGA

Odnotowano następujące wyniki istotne statystycznie w ocenie głównego punktu końcowego:

- zmiana objętości pierwotnych guzów SEGA na podstawie oceny dokonywanej przez badaczy ($p < 0,001$); u 75,0% pacjentów i 39,3% pacjentów zaobserwowano zmniejszenie o odpowiednio $\geq 30\%$ i $\geq 50\%$ po 6 miesiącach leczenia;

-zmiana całkowitej objętości SEGA oceniana na podstawie niezależnej oceny centralnej ($p < 0,001$) lub na podstawie oceny przeprowadzanej przez badaczy ($p < 0,001$).

U jednego z pacjentów spełnione zostały ustalone wcześniej kryteria powodzenia leczenia (zmniejszenie objętości SEGA o ponad 75%) i jego udział w badaniach został okresowo wstrzymany; jednak w ciągu 3 miesięcy zauważono ponowny wzrost guza i leczenie zostało wznowione.

Mediana czasu trwania 45,7 miesiąca (zakres: 4,7-58,5) w badaniu kontynuowanym długofalowo wykazała trwałą skuteczność.

W analizowanej populacji odnotowano również istotne statystycznie zmniejszenie odsetka chorych, u których występował co najmniej jeden napad padaczkowy na dobę po 12 miesiącach leczenia ewerolimusem, względem wartości z początku badania.

Nie obserwowano istotnego statystycznie względem wartości z początku badania zmniejszenia odsetka pacjentów z napadami padaczkowymi występującymi każdego dnia po 6 i 24 miesiącach leczenia, jak również odsetka pacjentów, którzy nie raportowali napadów padaczkowych od czasu poprzedniej wizyty.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach:

Tabela 24. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździkiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego ; badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej.

Punkt końcowy		Przed rozpoczęciem leczenia	Po leczeniu	Redukcja w por. do wartości początkowej**	MD [95%CI]*	Wartość p*
Objętość SEGA [^] ; mediana (zakres) [cm ³]	po 6 miesiącach	2,00 (0,35-7,10) N=28	0,96 (0,19-3,40) N=28	0,92 [95%CI: 0,5; 1,4]	&	p<0,001
Objętość SEGA ^{^^} ;średnia±SD [cm ³]		2,45±2,81 N=28	1,30±1,48 N=28	1,15±1,42	-1,15 [-2,33; 0,03]	p>0,05
Objętość SEGA ^{^^} ; mediana (zakres) [cm ³]		1,74 (0,49-14,23) N=28	0,93 (0,31-7,98) N=28	0,80 [95%CI: 0,4; 1,2]	&	p<0,001
Objętość SEGA ^{^^} ; mediana (zakres) [cm ³]	po 3 miesiącach	1,74 (0,49-14,23) N=28	0,84 (0,25-8,32) N=26	0,63 (-0,12-5,91)	&	&
	po 6 miesiącach	1,74 (0,49-14,23) N=28	0,93 (0,31-7,98) N=27	0,83 (0,06-6,25)	&	&
	po 12 miesiącach	1,74 (0,49-14,23) N=28	0,84 (0,29-8,18) N=26	0,85 (0,02-6,05)	&	&
	po 18 miesiącach	1,74 (0,49-14,23) N=28	0,90 (0,33-5,20) N=18	0,74 (-0,24-9,03)	&	&

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Punkt końcowy		Przed rozpoczęciem leczenia	Po leczeniu	Redukcja w por. do wartości początkowej**	MD [95%CI]*	Wartość p*
		1,74 (0,49-14,23) N=28	0,81 (0,33-5,30) N=26	0,69 (-0,24-9,03)	&	&
	po 24 miesiącach	1,74 (0,49-14,23) N=28	0,57 (0,33-3,66) N=8	0,46 (0,12-3,79)	&	&
		1,74 (0,49-14,23) N=28	0,94 (0,20-4,63) N=24	0,71 (-0,55-9,60)	&	&
	po 30 miesiącach	1,74 (0,49-14,23) N=28	1,05 (0,40-6,27) N=17	1,04 (-0,78-7,96)	&	&
	po 36 miesiącach	1,74 (0,49-14,23) N=28	0,97 (0,39-2,70) N=9	1,34 (0,15-4,75)	&	&
		Bd.	1,12 N=23	Bd.	&	&
	po 42 miesiącach	Bd.	1,31 N=16	Bd.	&	&
	po 48 miesiącach	Bd.	0,77 N=10	Bd.	&	&
Objętość SEGA [^] ; mediana (zakres) [cm ³]	po 3 miesiącach	2,00 (0,35-7,10) N=28	1,15 (0,18-4,00) N=26	0,77 (0,00-4,10)	&	&
	po 6 miesiącach	2,00 (0,35-7,10) N=28	1,00 (0,19-3,40) N=27	0,94 (0,02-4,80)	&	&
	po 12 miesiącach	2,00 (0,35-7,10) N=28	1,00 (0,25-3,60) N=26	0,84 (0,03-3,50)	&	&
	po 18 miesiącach	2,00 (0,35-7,10) N=28	1,03 (0,32-3,90) N=18	0,84 (0,00-4,50)	&	&
	po 24 miesiącach	2,00 (0,35-7,10) N=28	0,92 (0,53-4,50) N=8	0,64 (-0,18-2,10)	&	&
Zmiana objętości guzów względem objętości początkowej; mediana (zakres) [cm ³]	po 24 miesiącach	Bd.	Bd.	0,67 (-14,06-49,69)	&	&
Zmiana objętości podwyściółkowych guzków okołokomorowych względem objętości początkowej; mediana (zakres) [cm ³]	po 24 miesiącach	Bd.	Bd.	0,15 (-0,25-1,10)	&	&
Jakość życia; średnia±SD	po 3 miesiącach	57,82±13,96 N=26	63,43±12,38 N=24	3,14±7,49 N=23	5,61 [-1,73; 12,95]	p>0,05
	po 6 miesiącach	57,82±13,96 N=26	62,08±14,18 N=26	3,29±8,42 N=25	4,26 [-3,39; 11,91]	p>0,05

Okres obserwacji: faza główna – mediana 21,5 miesiąca; faza przedłużona – 34,2 miesiąca., mediana 45,7 miesiąca. * obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy wnioskodawcy. ^ pomiar dokonany przez lokalnego badacza, który był odpowiedzialny za przeprowadzenie danej próby klinicznej. ^^ pomiar dokonany w niezależnym ośrodku referencyjnym. #oszacowano na podstawie zakresu. & brak możliwości obliczenia parametru ze względu na niewystarczającą liczbę danych. Bd. – brak danych.

Tabela 25. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego ; badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej.

Punkt końcowy	Ocena lokalnego badacza [^] n (%) N=28	Ocena niezależnego badacza ^{^^} n (%) N=28	
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości SEGA po 6 miesiącach leczenia względem wartości początkowej o:	≥50%	11 (39)	
	≥30%	21 (75)	
	jakąkolwiek wartość	28 (100)	
Punkt końcowy	Przed rozpoczęciem leczenia n (%) N=26	Po leczeniu (24 miesiące) n (%) N=23	
Odsetek pacjentów, którzy nie raportowali napadów padaczkowych od czasu poprzedniej wizyty	10 (39)	15 (65)	
RB 95%CI, p*	1,70 [0,97; 3,08], p>0,05		
Punkt końcowy	Po leczeniu		
	(6 miesięcy) n (%)	(12 miesięcy) n (%)	(24 miesiące) n (%)
Odsetek pacjentów z napadami padaczkowymi występującymi każdego dnia#	2 (8) N=25	1 (4) N=25	3 (13) N=23
Po 6 miesiącach leczenia: RR 95%CI, p*	0,30 [0,07; 1,12], p>0,05		

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściłkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Punkt końcowy	Ocena lokalnego badacza [^] n (%) N=28	Ocena niezależnego badacza ^{^^} n (%) N=28
Po 12 miesiącach leczenia: RR 95%CI, p*	0,15 [0,02; 0,83], p<0,05	
Po 24 miesiącach leczenia: RR 95%CI, p*	0,48 [0,15; 1,51], p>0,05	
Punkt końcowy	n (%)	
Redukcja częstości napadów padaczkowych	9 (56,25) N=16	
Brak zmian częstości napadów padaczkowych	6 (37,5) N=16	
Wzrost częstości napadów padaczkowych	1 (6,25) N=16	
Poprawa w zakresie naczyniaków kłótniaków twarzy (po 24 miesiącach leczenia) [@]	8 (89) N=9	
Odsetek pacjentów kontynuujących terapię (mediana okresu obserwacji 34,2 miesiąca)	25 (89) N=28	

Okres obserwacji: faza główna - mediana 21,5 miesiąca, faza przedłużona - 34,2 miesiąca * obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. [^] pomiar dokonany przez badacza, który był odpowiedzialny za przeprowadzenie danej próby klinicznej. ^{^^} pomiar dokonany w niezależnym ośrodku referencyjnym. # w ocenie lekarza prowadzącego. [@] wynik należy interpretować z ostrożnością, ponieważ oceny dokonywano raczej względem poprzedniej wizyty niż wartości początkowej i nie zawsze przez tego samego badacza.

Tabela 26. Szczegółowe wyniki skuteczności klinicznej ewerolimusu w ocenie zmiany objętości pierwotnych guzów SEGA.

Punkt końcowy	Okres obserwacji								
	3 mies. N=26	6 mies. N=27	12 mies. N=26	18 mies. N=26	24 mies. N=24	30 mies. N=17	36 mies. N=9	42 mies. N=16	48 mies. N=10
Pacjenci, u których nastąpiło zmniejszenie objętości SEGA o $\geq 50\%$ ^{^^}	10 (38%)	9 (33%)	9 (35%)	8 (44%)	3 (38%)	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.
	10 (39%) N=26	9 (33%) N=27	9 (35%) N=26	11 (42%) N=26	12 (50%) N=24	7 (41%)	5 (56%) N=9	Bd.	Bd.
	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.	10 (44%) N=23	6 (38%) N=16	5 (50%) N=10
Pacjenci, u których nastąpiło zmniejszenie objętości SEGA o $\geq 30\%$ ^{^^}	17 (65%)	2 (78%)	20 (77%)	12 (67%)	6 (75%)	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.
	17 (39%) N=26	21 (78%) N=27	20 (77%) N=26	18 (69%) N=26	19 (79%) N=24	11 (65%)	7 (78%) N=9	Bd.	Bd.
	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.	18 (78%) N=23	12 (75%) N=16	9 (90%) N=10
Brak zmian w zakresie zmniejszenia objętości SEGA ^{^^}	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.
Pacjenci, u których nastąpiło jakiegokolwiek zmniejszenie objętości SEGA ^{^^}	25 (96%)	27 (100%)	26 (100%)	16 (89%)	8 (100%)	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.
	25 (96%) N=26	27 (100%) N=27	26 (100%) N=26	24 (92%) N=26	23 (96%) N=24	15 (88%)	9 (100%) N=9	Bd.	Bd.
Pacjenci, u których nastąpiło zmniejszenie objętości SEGA $\geq 50\%$ [^]	9 (35%)	11 (41%)	9 (35%)	6 (33%)	2 (25%)	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.
Pacjenci, u których nastąpiło zmniejszenie objętości SEGA $\geq 30\%$ [^]	16 (62%)	20 (74%)	21 (81%)	13 (72%)	6 (75%)	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.
Brak zmian w zakresie zmniejszenia objętości SEGA [^]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.
Pacjenci, u których nastąpiło jakiegokolwiek zmniejszenie objętości SEGA [^]	25 (96%)	27 (100%)	26 (100%)	16 (89%)	8 (100%)	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.

Okres obserwacji: faza główna - mediana 21,5 miesiąca; faza przedłużona - 34,2 miesiąca, mediana 45,7 miesiąca. [^] pomiar dokonany przez lokalnego badacza, który był odpowiedzialny za przeprowadzenie danej próby klinicznej. ^{^^} pomiar dokonany w niezależnym ośrodku referencyjnym. Bd.- brak danych.

Wyniki analizy skuteczności praktycznej

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki opublikowanych badań będących opisami przypadków i serii przypadków stanowiących dowody o niższej jakości.

Tabela 27. Analiza wyników i wniosków z badań będących opisami serii przypadków lub pojedynczych przypadków.

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Yalon 2011	<p>Badania MRI przeprowadzane w 3, 6 i 11 miesięcy od rozpoczęcia leczenia wykazywały ustępowanie lub znaczące zmniejszenie zmian nowotworowych w obszarach mózgu zajętych przez chorobę. Stabilizację choroby obserwowano również w 10 miesięcy po zakończeniu leczenia. U pacjenta obserwowano również obustronną poprawę obszaru widzenia podczas leczenia i w 9 miesięcy po jego zakończeniu (przed rozpoczęciem terapii pacjent cierpiał na poważne zaburzenia pola widzenia z powodu występujących licznie gwiaździków podwyściółkowych olbrzymiokomórkowych).</p> <p>Po 11 miesiącach podawania leku u pacjenta stwierdzono podwyższony poziom kinazy fosfokreatynowej oraz nadciśnienie. W związku z wystąpieniem tych objawów, które potencjalnie mogły być związane z terapią, leczenie przerwano. Terapia nie została wznowiona z powodu braku możliwości przeprowadzania częstych badań kontrolnych pacjenta. Podczas leczenia obserwowano również obustronny obrzęk rąk (niewymagający redukcji dawki leku i samoistnie ustępujący).</p> <p>Ewerolimus stanowić może skuteczną i dobrze tolerowaną opcję terapeutyczną wobec chorych z gwiaździkiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, stanowiąc alternatywę dla leczenia chirurgicznego.</p>
Jóźwiak 2011, Perek-Polnik 2012	<p>Po 4 miesiącach leczenia odnotowano redukcję objętości guza o ponad 50%. Po 6 miesiącach leczenia całkowicie ustąpiły napady padaczkowe oraz nastąpiła wyraźna poprawa sprawności psychoruchowej. Po 12 miesiącach leczenia wielkość guza utrzymywała się na stabilnym poziomie, co wykazano w kolejnych badaniach MRI. Obserwowano dalszą istotną poprawę funkcji neurologicznych (samodzielne poruszanie się, mowa) oraz brak napadów padaczkowych.</p> <p>Odnotowano brak istotnych efektów niepożądanych stosowania leku w ciągu 12-miesięcznej terapii z wyjątkiem łagodnej hipercholesterolemii, która ustąpiła spontanicznie.</p> <p>Ewerolimus może być skutecznym i dobrze tolerowanym schematem leczenia chorych z gwiaździkiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego. Terapia lekiem ewerolimus może być alternatywą dla operacyjnego leczenia tego schorzenia, szczególnie wobec pacjentów z trudną do opanowania padaczką.</p>
Cappellano 2012	<p>Po ośmiu miesiącach terapii stwierdzono redukcję objętości guza o ponad 50% u dwóch pacjentów i o 34% u jednego. U dwojga chorych obserwowano stabilizację napadów epileptycznych, u jednego ich redukcję.</p> <p>Obserwowane działania niepożądane to zapalenie jamy ustnej, hipertrójglicerydemia oraz biegunka. Terapia z zastosowaniem ewerolimusu może prowadzić do redukcji objętości guza SEGA i może być stosowana jako alternatywa dla leczenia chirurgicznego.</p>
Aguilera 2013	<p>W wyniku terapii nastąpiła całkowita remisja badanych guzów w rdzeniu kręgowym (odcinek L3/L4) oraz zmniejszenie objętości guzów w mózgu o około 65%. Pozytywna odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez 24 miesiące terapii. Dodatkowo zmniejszyła się częstotliwość napadów padaczkowych oraz nastąpiło zmniejszenie rozmiarów mięśniaków prążkowanego komórkowych (o ponad 80%). Poprawiła się również jakość życia pacjenta.</p> <p>Raportowano występowanie neutropenii i hiponatremii stopnia 2. Leczenie z zastosowaniem ewerolimusu dało bardzo pozytywne efekty terapeutyczne u pacjenta z gwiaździkiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym dającym przerzuty do rdzenia kręgowego.</p>
Gipson 2013	<p>W wyniku zastosowania terapii ewerolimusem u pacjenta wykazano: zmniejszenie częstości ciężkich napadów padaczkowych (których liczba wzrosła po odstawieniu ewerolimusu) oraz niewielką redukcję gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego. Dodatkowo, leczenie ewerolimusem wspomagane terapią neurobehawioralną prowadziło do zmniejszenia częstotliwości samookaleczeń.</p> <p>Terapia ewerolimusem została przerwana na prośbę rodziców, z uwagi na ich obawy odnośnie ryzyka wystąpienia zapalenia płuc podczas leczenia. Wykazano, iż w populacji pacjentów ze stwardnieniem guzowatym terapia ewerolimusem prowadzi do modyfikacji zachowań pacjentów, zmniejszając ryzyko zachowań związanych z samookaleczeniem oraz redukcji częstości ciężkich napadów padaczkowych.</p>
Kotulska 2. 2013	<p>W wieku 6 lat i 3 miesięcy (po 24 miesiącach terapii ewerolimusem) u dziewczynki raportowano >50% zmniejszenie gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (SEGA), brak naczyńkomieśniakotłuszczaków w nerkach oraz zmian skórnych na twarzy towarzyszących stwardnieniu guzowatemu. U monozygotycznej siostry bliźniaczki, która nie otrzymywała terapii ewerolimusem w tym samym wieku obserwowano stabilizację gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (w odniesieniu do wyników otrzymanych w wieku 49 miesięcy), liczne naczyńkomieśniakotłuszczaki w nerkach (osiągające rozmiary do 6-7 mm; w wieku 49 miesięcy nie raportowano u dziecka naczyńkomieśniakotłuszczaków w nerkach) oraz zmiany skórne na twarzy towarzyszące stwardnieniu guzowatemu.</p> <p>U leczonej ewerolimusem dziewczynki wystąpiło zapalenie jamy ustnej 3 stopnia i zmniejszenie poziomu fibrynogenu w osoczu, co prowadziło do redukcji dawki leku. Obserwowano również łagodną hiperlipidemię, niewymagającą interwencji. Nie wykazano wpływu ewerolimusu na rozwój dziecka, wzrost i przyrost masy obydwu bliźniaczek był identyczny, pomimo zastosowania leku u jednej z nich.</p> <p>Wyniki badania wskazują, iż wczesne zastosowanie ewerolimusu w terapii stwardnienia guzowatego, może prowadzić do zmiany naturalnego przebiegu choroby, zmniejszając znacząco rozmiary gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego i zapobiegając lub opóźniając powstawanie naczyńkomieśniakotłuszczaków w nerkach oraz zmian skórnych na twarzy towarzyszących stwardnieniu guzowatemu. Zastosowanie ewerolimusu nie wpływało na wzrost i rozwój leczonego dziecka.</p>

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Franz 3 2013	<p>Ewerolimus: N=4, Obserwacja po 36 miesiącach od rozpoczęcia leczenia ewerolimusem</p> <p>Pacjent 1: mężczyzna w wieku 21 lat, z napadami padczkowymi w historii choroby i zaburzeniami kognytywnymi, uzyskał 50% redukcję SEGA względem wartości początkowej.</p> <p>Pacjent 2: kobieta w wieku 8 lat, bez napadów padczkowych w historii choroby i zaburzeń kognytywnych, uzyskała 65% redukcję SEGA względem wartości początkowej (po 36 miesiącach od rozpoczęcia terapii objętość guza wróciła do wartości początkowej).</p> <p>Pacjent 3: mężczyzna w wieku 37 lat, z napadami padczkowymi w historii choroby i zaburzeniami kognytywnymi, uzyskał 53% redukcję SEGA względem wartości początkowej.</p> <p>Pacjent 4: kobieta w wieku 20 lat, z napadami padczkowymi w historii choroby i zaburzeniami kognytywnymi, uzyskała 53% redukcję SEGA względem wartości początkowej (48 miesięcy od rozpoczęcia terapii).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Pacjent 1: wysypka, nieżyt żołądka i jelit.</p> <p>Pacjent 2: wysypka wirusowa, ropień, owrzodzenie ust, zapalenie spojówek, nieżyt żołądka i jelit, zapalenie ucha środkowego, zapalenie gardła, zapalenie płuc, zapalenie tkanki tłuszczowej, infekcje górnych dróg oddechowych.</p> <p>Pacjent 3: owrzodzenie ust, nieżyt żołądka i jelit, zapalenie ucha zewnętrznego, zapalenie zatok, zapalenie tkanki tłuszczowej, infekcje górnych dróg oddechowych, podniesiony poziom trój glicerydów.</p> <p>Pacjent 4: owrzodzenie ust, ropień, zapalenie tkanki tłuszczowej, zapalenia pochwy, podniesiony poziom cholesterolu (lipoprotein niskiej gęstości).</p> <p>W populacji pacjentów, u których zastosowanie wcześniejszego leczenia chirurgicznego wobec gwiazdki podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego okazało się nieskuteczne, 2-3 letnia terapia ewerolimusem prowadziła do ponad 50% redukcji objętości SEGA.</p>

Uwaga ogólna: Autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy dodatkowo przedstawili wyniki dostarczone przez firmę Novartis. Szczegółowe dane można znaleźć w załączonej do niniejszej analizy weryfikacyjnej analizie klinicznej wnioskodawcy.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa zastosowania wnioskowanej technologii w miejsce placebo wykazano (EXIST-1), że wiąże się ona z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem - bez względu na stopień nasilenia, oraz działań niepożądanych wymagających redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia, działań niepożądanych wymagających czasowego przerwania leczenia.

W żadnej z analizowanych grup nie odnotowano rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych oraz wystąpienia zgonu (w tym z powodu działań niepożądanych).

Wykazano braki istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych - bez względu na stopień nasilenia oraz w 3 lub 4 stopniu nasilenia.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych raportowanych w badaniu EXIST-1 należały: owrzodzenie jamy ustnej (istotnie statystycznie częściej w grupie ewerolimusu), zapalenie jamy ustnej, drgawki i gorączka. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 28. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu względem placebo w leczeniu chorych z gwiazdki podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego; badanie o akronimie EXIST-1.

Punkt końcowy	Ewerolimus n(%) N=78	Placebo n(%) N=39	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/ NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek działania niepożądane - bez względu na stopień nasilenia ¹	75 (96)	35 (90)	RR=1,07 [0,97; 1,26]	$p > 0,05$	-
Jakiegokolwiek działania niepożądane – 3 lub 4 stopień nasilenia	26 (33) [^]	9/(23) [#]	RR=1,44 [0,78; 2,82]	$p > 0,05$	-
Działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem - bez względu na stopień nasilenia	65 (83)	17 (44)	RR=1,91 [1,38; 2,87]	$p < 0,05$	NNH=3 [2; 5]
Działania niepożądane wymagające redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia	38 (49)	4 (10)	RR=4,75 [1,99; 12,28]	$p < 0,05$	NNH=3 [2; 5]
Poszczególne działania niepożądane bez względu na ich związek z zastosowanym leczeniem, występujące z częstością $\geq 5\%$ w grupie ewerolimusu					
Owrzodzenie jamy ustnej	25 (32%)	2 (5%)	RR=6,25 [1,81; 23,30]	$p < 0,05$	NNH=4 [3; 8]

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściłkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Punkt końcowy	Ewerolimus n(%) N=78	Placebo n(%) N=39	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Owrzodzenie jamy ustnej – 3 lub 4 stopień nasilenia	1 (1) [@]	0 (0)	OR=4,48 [0,07; 286,49]	p>0,05	-
Zapalenie jamy ustnej - bez względu na stopień nasilenia	24 (31)	8 (21)	RR=1,50 [0,78; 3,06]	p>0,05	-
Zapalenie jamy ustnej - 3 lub 4 stopień nasilenia	6 (8) [@]	1 (3) [@]	RR=3,00 [0,50; 18,75]	p>0,05	-
Drgawki - bez względu na stopień nasilenia	18 (23)	10 (26)	RR=0,90 [0,47; 1,78]	p>0,05	-
Drgawki – 3 lub 4 stopień nasilenia	4 (5) [@]	2 (5) [@]	RR=1,00 [0,23; 4,57]	p>0,05	-
Gorączka - bez względu na stopień nasilenia	17 (22)	6 (15)	RR=1,42 [0,64; 3,30]	p>0,05	-
Gorączka – 3 lub 4 stopień nasilenia	5 (6) [@]	0 (0)	OR =4,73 [0,71; 31,37]	p>0,05	-
Zapalenie nosogardzieli - bez względu na stopień nasilenia	14 (18)	9 (23)	RR=0,78 [0,38; 1,64]	p>0,05	-
Wymioty - bez względu na stopień nasilenia	13 (17)	5 (13)	RR=1,30 [0,53; 3,34]	p>0,05	-
Wymioty – 3 lub 4 stopień nasilenia	1 (1) [@]	0 (0)	OR =4,48 [0,07; 286,49]	p>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych - bez względu na stopień nasilenia	12 (15)	7 (18)	RR=0,86 [0,38; 1,99]	p>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych – 3 lub 4 stopień nasilenia	1 (1) [@]	0 (0)	OR =4,48 [0,07; 286,49]	p>0,05	-
Zmęczenie - bez względu na stopień nasilenia	11 (14)	1 (3)	RR=5,50 [0,99; 32,74]	p>0,05	-
Kaszel - bez względu na stopień nasilenia	10 (13)	4 (10)	RR=1,25 [0,45; 3,62]	p>0,05	-
Biegunka - bez względu na stopień nasilenia	10 (13)	2 (5)	RR=2,50 [0,67; 9,92]	p>0,05	-
Wysypka - bez względu na stopień nasilenia	9 (12)	2 (5)	RR=2,25 [0,59; 9,03]	p>0,05	-
Zapalenie oskrzeli - bez względu na stopień nasilenia	8 (10)	4 (10)	RR=1,00 [0,35; 3,00]	p>0,05	-
Zapalenie oskrzeli – 3 lub 4 stopień nasilenia	3 (4) [@]	1 (3) [@]	RR=1,50 [0,22; 10,35]	p>0,05	-
Zapalenie ucha środkowego - bez względu na stopień nasilenia	8 (10)	2 (5)	RR=2,00 [0,52; 8,14]	p>0,05	-
Zapalenie ucha środkowego – 3 lub 4 stopień nasilenia	1 (1) [@]	1 (3) [@]	RR=0,50 [0,05; 4,74]	p>0,05	-
Zapalenie gardła - bez względu na stopień nasilenia	8 (10)	1 (3)	RR=4,00 [0,70; 24,34]	p>0,05	-
Zapalenie nosogardzieli	13 (17)	6 (15)	RR=1,08 [0,47; 2,61]	p>0,05	-
Drgawki	11 (14)	8 (21)	RR=0,69 [0,31; 1,56]	p>0,05	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	9 (12)	4 (10)	RR=1,12 [0,40; 3,31]	p>0,05	-
Zapalenie oskrzeli	8 (10)	3 (8)	RR=1,33 [0,41; 4,49]	p>0,05	-
Zapalenie ucha środkowego	8 (10)	2 (5)	RR=2,00 [0,52; 8,14]	p>0,05	-
Infekcje ucha	7 (9)	1 (3)	RR=3,50 [0,60; 21,54]	p>0,05	-
Angina (pacjorkowcowe zapalenie gardła)	7 (9)	1 (3)			
Kaszel	6 (8)	1 (3)	RR=3,00 [0,50; 18,75]	p>0,05	-
Zapalenie gardła	6 (8)	1 (3)			
Trądzik	6 (8)	0 (0)	OR=4,79 [0,85; 27,19]	p>0,05	-
Zapalenie płuc	6 (8)	0 (0)			
Wysypka	5 (6)	1 (3)	RR=2,50 [0,41; 15,95]	p>0,05	-
Zapalenie dróg oddechowych	5 (6)	0 (0)	OR =4,73 [0,71; 31,37]	p>0,05	-
Katar	5 (6)	0 (0)			
Biegunka	4 (5)	1 (3)	RR=2,00 [0,32; 13,15]	p>0,05	-
Zaparcia	4 (5)	0 (0)	OR=4,66 [0,57; 38,32]	p>0,05	-
Wirusowe zapalenie dróg oddechowych	4 (5)	0 (0)			

¹dotyczy wyłącznie działań niepożądanych raportowanych podczas trwania badania i nie później niż w 28 dni po zakończeniu badania oraz przed rozpoczęciem otwartej fazy podawania ewerolimusu *obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. Wartości procentowe zostały zaokrąglone do pełnej liczby. Okres obserwacji: mediana 9,7 miesiąca (mediana ekspozycji na ewerolimus w grupie badanej 41,9 tygodni, a mediana ekspozycji na placebo w grupie kontrolnej 36,1 tygodni). # wszystkie działania niepożądane były stopnia 3 za wyjątkiem jednego przypadku hiperurykemii. @ wszystkie działania niepożądane były stopnia 3.

W publikacji Józwiak 2013 przedstawiono wyniki ze względu na wiek. Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie ewerolimusu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większym ryzykiem wystąpienia owrzodzenia ust w subpopulacji pacjentów w wieku ≥3-18 lat.

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Tabela 29. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu względem placebo we wnioskowanym wskazaniu na podstawie wieku.

Punkt końcowy	Ewerolimus n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNH [95% CI]
Subpopulacja pacjentów w wieku < 3 lat					
Ciężkie działania niepożądane	7/13 (54)	2/7 (29)	1,88 [0,65; 7,01]	>0,05	-
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem stopnia 3-4	6/13 (46)	1/7 (14)	3,23 [0,72; 19,05]	>0,05	-
Infekcje/zarażenia pasożytami	13/13 (100)	7/7 (100)	-	-	-
Zapalenie jamy ustnej	9/13 (69)	3/7 (43)	1,62 [0,74; 4,58]	>0,05	-
Subpopulacja pacjentów w wieku ≥ 3-18 lat					
Ciężkie działania niepożądane	10/55 (18)	3/26 (12)	1,58 [0,53; 5,07]	>0,05	-
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem stopnia 3-4	7/55 (13)	2/26 (8)	1,65 [0,43; 6,79]	>0,05	-
Infekcje/zarażenia pasożytami	39/55 (71)	18/26 (69)	1,02 [0,77; 1,46]	>0,05	-
Owrzodzenie ust	24/55 (44)	2/26 (8)	5,67 [1,72; 20,97]	<0,05	2 [1; 6]
Subpopulacja pacjentów w wieku ≥ 18 lat					
Ciężkie działania niepożądane	2/10 (20)	0*/6 (0)	Peto OR=5,55 [0,29; 107,5]	>0,05	-
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem stopnia 3-4	1/10 (10)	0/6 (0)	Peto OR=4,95 [0,09; 283,86]	>0,05	-
Infekcje/zarażenia pasożytami	7/10 (70)	2/6 (33)	2,10 [0,79; 7,55]	>0,05	-
Zapalenie jamy ustnej	4/10 (40)	1/6 (17)	2,40 [0,50; 14,62]	>0,05	-

Autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy dodatkowo przedstawiono wyniki dostarczone przez firmę Novartis. Szczegółowe dane można znaleźć w załączonej do niniejszej analizy weryfikacyjnej analizy klinicznej wnioskodawcy.

Badanie rejestracyjne

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w badaniu rejestracyjnym należały: zapalenie jamy ustnej, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok i ucha środkowego. U wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem stopnia 3 należały: zapalenie jamy ustnej i neutropenia.

W badaniu nie obserwowano działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, jak również zgonów. Rodzaj, częstość występowania i nasilenie raportowanych działań niepożądanych były zbliżone w fazie głównej i przedłużonej badania. Sześciu pacjentów doświadczyło ciężkich działań niepożądanych, spośród których 3 zakwalifikowano jako związane z zastosowanym leczeniem: zapalenie płuc, wirusowe zapalenie oskrzeli oraz owrzodzenie nogi (wszystkie wystąpiły w 3 stopniu nasilenia).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 4 pacjentów. Jeden z nich został hospitalizowany z powodu powtarzającej się infekcji górnych dróg oddechowych (3 stopień nasilenia – zapalenie oskrzeli) z objawami kaszlu i zapalenia zatok oraz problemami z oddychaniem oraz leukopenią. Inny pacjent został hospitalizowany z powodu wystąpienia zapalenia płuc (o 3 stopniu nasilenia). Ponadto wystąpiły u niego wymioty (o 3 stopniu nasilenia). Pozostałych dwóch pacjentów hospitalizowano z powodu napadów padaczkowych (o 2 i 4 stopniu nasilenia). Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 30. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiazdkiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego ; badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej^A.

Punkt końcowy	Faza główna badania ¹				Faza główna i przedłużona badania ²		
	Działania niepożądane		Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem			st. nasilenia 1 lub 2	st. nasilenia
	niezależnie od st. nasilenia n (%) N=28	st. nasilenia 3 lub 4 n (%) N=28	niezależnie od st. nasilenia n (%) N=28	st. nasilenia 1 lub 2	st. nasilenia 3 ^A n (%) N=28		
Jakiegokolwiek działania niepożądane ^{AA}	28 (100%)	11 (39%)	28 (100%)	23 (82%)	5 (18%)	22 (79%)	6 (21%)
Zapalenie jamy ustnej	22 (79%)	1 (4%)	22 (79%)	21 (75%)	1 (4%)	22 (79%)	2 (7%)
Infekcja górnych dróg	22 (79%)	0 (0%)	22 (79%)	Bd.	0 (0%)	Bd.	Bd.

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściłkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Punkt końcowy	Faza główna badania ¹					Faza główna i przedłużona badania ²	
	Działania niepożądane		Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem			st. nasilenia 1 lub 2	st. nasilenia
	niezależnie od st. nasilenia n (%) N=28	st. nasilenia 3 lub 4 n (%) N=28	niezależnie od st. nasilenia n (%) N=28	st. nasilenia 1 lub 2	st. nasilenia 3 [^] n (%) N=28		
oddechowych							
Zapalenie zatok	11 (39%)	1 (4%)	11 (39%)	Bd.	1 (4%)	Bd.	Bd.
Zapalenie ucha środkowego	10 (36%)	0 (0%)	10 (36%)	Bd.	0 (0%)	Bd.	Bd.
Gorączka	10 (36%)	0 (0%)	8 (29%)	8 (29%)	0 (0%)	7 (25%)	0 (0%)
Drgawki	7 (25%)	3 (11%)	0 (0%)	Bd.	0 (0%)	Bd.	Bd.
Trądzikopodobne zapalenie skóry	7 (25%)	0 (0%)	7 (25%)	7 (25%)	0 (0%)	7 (25%)	0 (0%)
Biegunka	7 (25%)	0 (0%)	6 (21%)	6 (21%)	0 (0%)	6 (21%)	0 (0%)
Wymioty	6 (21%)	1 (4%)	2 (7%)	Bd.	0 (0%)	Bd.	Bd.
Zapalenie tkanki łącznej	6 (21%)	0 (0%)	6 (21%)	Bd.	0 (0%)	Bd.	Bd.
Grzybica	5 (18%)	0 (0%)	4 (14%)	Bd.	0 (0%)	Bd.	Bd.
Kaszel	5 (18%)	0 (0%)	3 (11%)	3 (11%)	0 (0%)	3 (11%)	0 (0%)
Ból głowy	5 (18%)	0 (0%)	1 (4%)	Bd.	0 (0%)	Bd.	Bd.
Wysypka	5 (18%)	0 (0%)	1 (4%)	Bd.	0 (0%)	Bd.	Bd.
Zmiany osobowości	5 (18%)	0 (0%)	0 (0%)	Bd.	0 (0%)	Bd.	Bd.
Zawroty głowy	4 (14%)	1 (4%)	0 (0%)	Bd.	0 (0%)	Bd.	Bd.
Nieżyt żołądka i jelit	4 (14%)	0 (0%)	4 (14%)	Bd.	0 (0%)	Bd.	Bd.
Zapalenie ucha zewnętrznego	4 (14%)	0 (0%)	4 (14%)	Bd.	0 (0%)	Bd.	Bd.
Infekcje skórne	4 (14%)	0 (0%)	3 (11%)	Bd.	0 (0%)	Bd.	Bd.
Alergiczny nieżyt nosa	4 (14%)	0/ (0%)	0 (0%)	Bd.	0 (0%)	Bd.	Bd.
Kontaktowe zapalenie skóry	4 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	Bd.	0 (0%)	Bd.	Bd.
Trądzik	3 (11%)	0 (0%)	3 (11%)	3 (11%)	0 (0%)	4 (14%)	0 (0%)
Infekcja żołądkowa	3 (11%)	0 (0%)	3 (11%)	Bd.	0 (0%)	Bd.	Bd.
Suchość skóry	3 (11%)	0 (0%)	1 (4%)	Bd.	0 (0%)	Bd.	Bd.
Zaparcia	3 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	Bd.	0 (0%)	Bd.	Bd.
Zaburzenia skórne	3 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	Bd.	0 (0%)	Bd.	Bd.
Zmniejszenie liczby białych krwinek	3 (11%)	1 (4%)	3 (11%)	2 (7%)	1 (4%)	1 (4%)	2 (7%)
Hipertriglicydemia	3 (11%)	0 (0%)	3 (11%)	3 (11%)	0 (0%)	3 (11%)	0 (0%)
Podniesiony poziom cholesterolu	Bd.	Bd.	Bd.	1 (4%)	Bd.	4 (14%)	0 (0%)
Podniesiony poziom trójglicerydów	Bd.	Bd.	Bd.	2 (7%)	Bd.	4 (14%)	0 (0%)
Owrzodzenie jamy ustnej	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.	4 (14%)	0 (0%)
Zapalenie spojówek	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.	3 (11%)	0 (0%)

1- zakończenie okresu obserwacji-09.12.2009. 1 - zakończenie okresu obserwacji-31.12.2010. ^ ^ nie raportowano żadnych działań niepożądanych o 4 stopniu nasilenia. Działania niepożądane 3 stopnia nasilenia niewymienione w tabeli powyżej to pojedyncze przypadki: zapalenia płuc, wirusowego zapalenia oskrzeli i infekcji zębów. ^^wszystkie działania niepożądane uznane za związane z zastosowanym leczeniem przez badacza. Bd. – brak danych.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Votubia

Według ChPL do bardzo często występujących działań niepożądanych u pacjentów leczonych ewerolimusem w przebiegu TSC (częstość występowania $\geq 1/10$) zaliczono: zapalenie jamy ustnej, zakażenia górnych dróg oddechowych i hipercholesterolemię.

Do często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zaliczono: zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie nosogardzieli, zapalenie dróg moczowych, zapalenie gardła, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie płuc, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, paciorkowcowe zapalenie gardła, niedokrwistość,

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

neutropenia, leukopenia, małopłytkowość, limfopenia, ból głowy, zaburzenia smaku, nadciśnienie, kaszel i krwawienie z nosa, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, ból w obrębie jamy ustnej, wzdęcia, zaparcie, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie dziąseł, trądzik, wysypka, trądzikopodobne zapalenie skóry, suchość skóry, świąd, łysienie, białkomocz, brak miesiączkowania, nieregularna menstruacja, opóźniona menstruacja, krwotok miesiączkowy, krwotok z pochwy, torbiel jajnika, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia hormonu luteinizującego, zmniejszenie masy ciała.

Uwaga ogólna: Autorzy Analizy klinicznej wnioskodawcy dodatkowo przedstawili wyniki dostarczone przez firmę Novartis. Szczegółowe dane można znaleźć w załączonej do niniejszej analizy weryfikacyjnej AKL wnioskodawcy.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Przeszukano strony internetowe instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (EMA, URPL, i FDA) w celu sprawdzenia, czy w analizie wnioskodawcy przedstawiono wszystkie komunikaty i ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanego leku, oraz czy nie pojawiły się nowe komunikaty/ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku (po dacie złożenia wniosku).

Dodatkowo w analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy przedstawiono dane z baz Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex. Poniżej przedstawiono kluczowe informacje pozyskane z powyższych źródeł:

EMA 2013

- raport EPAR dla produktu leczniczego Votubia: najczęściej występujące działania niepożądane (obserwowane u więcej niż 1 na 10 pacjentów) w badaniach z zastosowaniem leku Votubi to: zakażenia, zapalenie jamy ustnej (stan zapalny błony wyścielającej jamę ustną) oraz wzrost poziomu cholesterolu. Pełny wykaz działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Votubia znajduje się w ulotce dla pacjenta. Leku Votubia nie wolno stosować u osób, u których występuje nadwrażliwość (alergia) na ewerolimus, inne podobne leki, takie jak syrolimus i temsyrolimus, lub którykolwiek składnik leku (EPAR 2013).

URPL, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex® nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu produktu leczniczego Votubia® (ewerolimus).

Opracowania FDA

- do najczęściej występujących działań niepożądanych, obserwowanych podczas stosowania leku ewerolimus w terapii gwiąździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (częstość występowania $\geq 30\%$), należą: zapalenie jamy ustnej, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego oraz gorączka.

Dodatkowo do AKL wnioskodawcy włączono 2 opracowania FDA dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu na podstawie badania EXIST-1, badania rejestracyjnego oraz informacji o działaniach niepożądanych występujących po wprowadzeniu leku do obrotu - Taylor 2012, Nayernama 2012. Podkreślono, iż w badaniu EXIST-1 raportowano wyższe ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji w populacji pacjentów <3 roku życia stosujących ewerolimus (6/13 (46%) w porównaniu do 2/7 (29%) z grupy placebo). Brak miesiączki wystąpił u 17% kobiet z grupy ewerolimusu w wieku 10-55 lat (w grupie placebo nie obserwowano przypadków braku miesiączki). Dodatkowo, podczas terapii ewerolimusem obserwowano występowanie: nudności (8%), bólu kończyn (8%), bezsenności (6%), zapalenia płuc - pneumonia (6%), krwawienia z nosa (5%), nadwrażliwości (3%) oraz zapalenia płuc - pneumonitis (1%). Przeszukano również bazę ang. Adverse Event Reporting System (AERS) w celu uzyskania informacji dotyczących ryzyka występowania działań niepożądanych dotyczących zastosowania ewerolimusu (od daty jego wprowadzenia do obrotu -30.03.2009, do daty opracowania raportu FDA - 31.03.2012). Odnaleziono informacje dotyczące 4 633 działań niepożądanych dotyczących ewerolimusu (działania występujące w populacji pediatrycznej dotyczyły 88/4 633 pacjentów (1,9%)). Ciężkie działania niepożądane raportowano u 4 306 chorych, w tym 59 pacjentów pediatrycznych. Na podstawie odszukanych danych nie stwierdzono nowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku ewerolimus w terapii chorób onkologicznych i w transplantologii pediatrycznej. Raportowano przypadki 3 zgonów (jeden po transplantacji wątroby i dwa w

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

przebiegu raka nerki), żaden z przypadków nie był związany z wystąpieniem nieprzewidywanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ewerolimusu. Do najczęściej występujących podczas leczenia ewerolimusem, niezagrażających życiu działań niepożądanych należą: infekcje, zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, drgawki, zaburzenia psychiatryczne, nieprawidłowy poziom niektórych wskaźników biochemicznych. W populacji pediatrycznej raportowano również zaburzenia funkcji nerek, odrzucenie przeszczepu, nekrozy/wrzoły oraz zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

Raporty Health Canada

Ciężkie działania niepożądane, związane ze stosowaniem ewerolimusu, obejmują: nieinfekcyjne zapalenie płuc, infekcje, niewydolność nerek. U niektórych pacjentów obserwowano reaktywację zapalenia wątroby typu B oraz zator płucny. Do innych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ewerolimusu, występujących bardzo często (u ponad 1 na 10 pacjentów), należą: infekcje, owrzodzenie ust, podwyższenie poziomu trójglicerydów we krwi, kaszel, biegunka i zaparcia, problemy skórne (wysypka, trądzik, przesuszenie lub świąd skóry), gorączka, obniżenie poziomu białych krwinek, wymioty, ból żołądka, napady padaczkowe, ból głowy, nudności, zatłokany nos lub katar, zmiany osobowości. Ponadto, często (u 1-10 pacjentów na 100 przypadków) obserwuje się: zapalenie gardła, zapalenie żołądka, zapalenie błon śluzowych, uczucie lęku, senność, wysokie ciśnienie krwi, różową, swędzącą wysypkę na ciele (łupież różowaty), białkomocz, uczucie zmęczenia, opuchnięcie ramion, rąk, stóp, kostek i innych części ciała, spuchnięte, zaczerwienione oczy.

Ewerolimus charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w populacji pacjentów w wieku 3 lat i starszych. Do najczęściej występujących działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 30\%$) raportowanych w badaniu rejestracyjnym należały: infekcje, zapalenie jamy ustnej i gorączka. Działania niepożądane 3 stopnia obejmowały: drgawki, zakażenia (pojedyncze przypadki zapalenia zatok, zapalenia płuc, stany zapalne zębów i wirusowe zapalenie oskrzeli) i pojedyncze przypadki zapalenia jamy ustnej, cyklicznej neutropenii, zespołu bezdechu sennego, wymiotów, zawrotów głowy, obniżenia poziomu białych krwinek i neutrofilii. Odnotowano także drgawki 4 stopnia.

Ponadto w analizie bezpieczeństwa uwzględniono 4 dodatkowe publikacje, które odnosiły się do kwestii bezpieczeństwa stosowania produktu Votubia:

Tiberio 2011

Opis przypadku 7-letniego chłopca ze stwardnieniem guzowatym, nowotworem lewej komory serca oraz zdiagnozowanym w wieku 5 lat gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym. Wobec pacjenta zastosowano terapię ewerolimusem (jego stężenie w osoczu wynosiło od 2,3 do 7,1 ng/ml). Po 13 miesiącach leczenia, u pacjenta wykazano prawie całkowitą poprawę w zakresie komorowego mięśniaka prążkowanokomórkowego. Funkcje komór oraz zastawek serca były prawidłowe. Klinicznie, u pacjenta nie obserwowano objawów sercowo-naczyniowych. Opisany przypadek wskazuje, iż ewerolimus może być potencjalną nową formą terapii pacjentów z mięśniakiem prążkowanokomórkowym.

Ramirez-Fort 2011

Przegląd systematyczny i meta-analiza wyników badań, mająca na celu ocenę ryzyka występowania wysypki i zapalenia jamy ustnej podczas stosowania ewerolimusu w populacji pacjentów onkologicznych (przedstawiony w postaci doniesienia konferencyjnego). Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, iż ryzyko wystąpienia wysypki w jakimkolwiek stopniu nasilenia i stopniu nasilenia ≥ 3 wynosiło odpowiednio 35,8% oraz 1,3%, natomiast ryzyko wystąpienia zapalenia jamy ustnej w jakimkolwiek stopniu nasilenia i stopniu nasilenia ≥ 3 wynosiło odpowiednio 55,7% oraz 5,5%. W porównaniu do grup kontrolnych (nie podano jakich), ewerolimus był związany z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem pojawienia się wysypki (RR=2,74; 95%CI: 1,29; 5,80; $p < 0,01$) i zapalenia jamy ustnej (RR=4,81; 95%CI: 2,87; 8,05; $p < 0,001$) w jakimkolwiek stopniu nasilenia, jak również ryzykiem wystąpienia zapalenia jamy ustnej w stopniu nasilenia ≥ 3 (RR=4,67; 95%CI: 1,38; 15,81; $p = 0,013$).

Grünwald 2013

Opracowanie poświęcone terapii działań niepożądanych występujących podczas stosowania ewerolimusu w leczeniu zaawansowanych guzów litych. Omówiono działania niepożądane specyficzne dla ewerolimusu i innych analogów rapamycyny, do których należą: zapalenie jamy ustnej, nieinfekcyjne zapalenie płuc, wybrane zaburzenia metaboliczne, wysypka i infekcje. W badaniach klinicznych III fazy ryzyko wystąpienia zapalenia jamy ustnej jakiegokolwiek stopnia wynosiło od 44% do 64% w grupach leczonych ewerolimusem. Zazwyczaj zapalenie jamy ustnej miało charakter łagodny do umiarkowanego i ustępowało po 10-14 dniach, w stopniu 3-4 było raportowane u 4-8% chorych. Nieinfekcyjne zapalenie płuc w badaniach III fazy prowadzonych u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami występowało u 12-17% chorych leczonych

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

ewerolimusem, w stopniu 3-4 raportowane było u około 3% pacjentów. Po zmniejszeniu dawki leku lub przerwaniu jego stosowania u około 60% chorych z zapaleniem płuc stopnia 2 lub 3 następował pełny powrót do zdrowia bez jakichkolwiek następstw. Wysypka skórna jest częstym działaniem niepożądanym towarzyszącym stosowaniu ewerolimusu (obserwowana jest u około 29-49% pacjentów z zaawansowanym nowotworem uczestniczących w badaniach III fazy). Powyższe działanie niepożądane występuje zwykle w stopniu nasilenia łagodnym do umiarkowanego, w stopniu 3-4 raportowane jest u poniżej 1% chorych. Pojawia się zwykle podczas pierwszych tygodni lub miesięcy stosowania leku i zwykle ustępuje spontanicznie. Spośród zaburzeń metabolicznych obserwowane jest występowanie: hiperglikemii, hiperlipidemii, hiperfosfatemii i podniesienie poziomu kreatyniny w osoczu. Infekcje raportowane były podczas leczenia ewerolimusem w badaniach III fazy u 20-50% chorych. Obserwowano występowanie zlokalizowanych infekcji oraz zakażeń systemowych do których należały: zapalenie nosogardzieli, zakażenia dróg moczowych, zapalenie płuc, inne infekcje bakteryjne, inwazyjne infekcje grzybicze i wirusowe.

Funakoshi 2013

Przegląd systematyczny i meta-analiza dotyczące ryzyka wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ewerolimusu. Wyniki oparto na badaniach II lub III fazy przeprowadzonych u chorych z guzami litymi, w których ewerolimus stosowany był w dawce 10 mg na dobę. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ewerolimusu w jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz 3-4 stopniu nasilenia wynosiło odpowiednio: dla neutropenii: 21,7% i 3,6%, dla trombocytopenii: 36,0% i 4,7%, dla anemii: 61,2% i 8,4% i dla limfopenii: 40,9% i 14,9%. Wykazano, że ewerolimus zwiększał istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia neutropenii w jakimkolwiek stopniu nasilenia (RR=2,24 [95% CI: 1,51; 3,32]), trombocytopenii w jakimkolwiek stopniu nasilenia (RR=9,19 [95% CI: 4,51; 18,70]), trombocytopenii stopnia 3-4 (RR=7,46 [95% CI: 2,58; 21,61]), anemii w jakimkolwiek stopniu nasilenia (RR=1,58 [95% CI: 1,25; 1,99]), anemii stopnia 3-4 (RR=3,92 [95% CI: 1,46; 10,52]) oraz limfopenii w jakimkolwiek stopniu nasilenia (RR=1,72 [95% CI: 1,50; 1,97]) i limfopenii stopnia 3-4 (RR=2,70 [95% CI: 1,86; 3,93]).

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego w porównaniu do braku leczenia przyczynowego/podania placebo w terapii pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie kliniczne z randomizacją, podwójnie zaślepienie, bezpośrednio porównujące ewerolimus z placebo w terapii pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego – badanie o akronimie EXIST-1 (publikacje pełnotekstowe: Franz 2013, Kotulska 2013).

Ponadto do AKL wnioskodawcy włączono 1 nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej - badanie rejestracyjne (publikacje pełnotekstowe: Franz 2 2013, Kruger 2013, Tillema 2012, Kruger 2010) oraz 15 badań klinicznych o niższej wiarygodności - opisy przypadków/serii przypadków dotyczących stosowania ewerolimusu w populacji chorych z SEGA w przebiegu stwardnienia guzowatego.

EXIST-1

Badanie EXIST-1 to randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie III fazy porównujące produkt leczniczy Votubia z placebo u pacjentów z SEGA, niezależnie od wieku. Łącznie zrandomizowano 117 pacjentów w stosunku 2:1, 78 do grupy badanej (otrzymujących ewerolimus) i 39 do grupy placebo. Mediana wieku całej populacji wynosiła 9,5 lat. Początkowa dawka ewerolimusu wynosiła 4,5 mg/m² na dobę, dostosowywana do osiągnięcia stężenia leku we krwi w zakresie 5-15 ng/ml. Mediana okresu obserwacji wyniosła 9,7 miesiąca tj. 42 tygodnie.

W badaniu wykazano znamienne przewagę ewerolimusu nad placebo w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli najlepszej całkowitej odpowiedzi SEGA (p<0,0001). Wskaźniki odpowiedzi wyniosły 34,6% (95% CI: 24,2; 46,2) w grupie ewerolimusu w porównaniu z 0% (95% CI: 0,0; 9,0) w grupie placebo.

Przewagę wykazano również we ocenianych podgrupach: w podgrupie stosującej leki przeciwpadaczkowe, w porównaniu z pacjentami niestosującymi leki przeciwpadaczkowe, bez mutacji w obrębie TSC, z mutacją w obrębie TSC2, w podgrupach wyróżnionych ze względu wiek.

Odnotowano i.s. zmniejszenie się SEGA w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia ewerolimusem: u 73,0% pacjentów odnotowano zmniejszenie o ≥30%, a u 29,7% odnotowano zmniejszenie o ≥50% podczas

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

pierwszej oceny radiologicznej (tydzień 12.). Trwałe zmniejszenie było wyraźne w kolejnych punktach czasowych: w 24. tygodniu u 78,4% pacjentów odnotowano $\geq 30\%$ zmniejszenie, a u 41,9% zmniejszenie wyniosło $\geq 50\%$.

Nie odnotowano i.s. zmian w częstości występowania wszystkich napadów padaczkowych rejestrowana w 24-godzinnym badaniu EEG względem stanu wyjściowego do 24. tygodnia (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy).

Onotowano pozytywne wyniki dotyczące pozostałych drugorzędowych punktów końcowych: czas do progresji SEGA i wskaźnik odpowiedzi ze strony zmian skórnych, niemniej jednak zgodnie z predefiniowanymi kryteriami oceny statystycznej drugorzędowych punktów końcowych badania klinicznego EXIST-1, statystyczna ocena wyników dotyczących progresji nowotworu, stopnia nasilenia zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym czy wielkości naczyńkomięśniakotłuszczaka możliwa jest wyłącznie w przypadku wykazania istotnych różnic w odniesieniu do częstotliwości napadów padaczkowych. Stąd znamienność statystycznie nie może zostać formalnie uznana.

Wykazano i.s. klinicznie poprawę odpowiedzi ze strony zmian skórnych ($p=0,0004$), przy wskaźnikach odpowiedzi wynoszących 41,7% (95% CI: 30,2; 53,9) w grupie ewerolimusu oraz 10,5% (95% CI: 2,9; 24,8) w grupie otrzymującej placebo.

Mediana czasu do wystąpienia progresji SEGA nie została osiągnięta w żadnej z grup, wszystkie przypadki progresji wystąpiły w grupie placebo (6 uczestników w grupie placebo (15,4%; $p=0,0002$)). Oszacowany 6-miesięczny wskaźnik przeżycia bez progresji wynosił 100% w grupie badanej i 86 % w grupie kontrolnej.

Badanie II fazy z udziałem pacjentów z SEGA

Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej, którego celem była ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Votubia u pacjentów z SEGA. Pierwszorzędnym punktem końcowym w zakresie skuteczności badania była zmiana objętości SEGA podczas głównej 6-miesięcznej fazy leczenia, stwierdzana na podstawie niezależnej oceny radiologicznej. Po głównej fazie leczenia pacjenci mogli wziąć udział w fazie przedłużonej badania, w której objętość SEGA oceniano co 6 miesięcy. Grupa badana liczyła 28 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 11 lat (zakres od 3 do 34).

Odnotowano następujące wyniki istotne statystycznie w ocenie głównego punktu końcowego:

- zmiana objętości pierwotnych guzów SEGA na podstawie oceny dokonywanej przez badaczy ($p<0,001$); u 75,0% pacjentów i 39,3% pacjentów zaobserwowano zmniejszenie o odpowiednio $\geq 30\%$ i $\geq 50\%$ po 6 miesiącach leczenia;

-zmiana całkowitej objętości SEGA oceniana na podstawie niezależnej oceny centralnej ($p<0,001$) lub na podstawie oceny przeprowadzanej przez badaczy ($p<0,001$).

U jednego z pacjentów spełnione zostały ustalone wcześniej kryteria powodzenia leczenia (zmniejszenie objętości SEGA o ponad 75%) i jego udział w badaniach został okresowo wstrzymany; jednak w ciągu 3 miesięcy zauważono ponowny wzrost guza i leczenie zostało wznowione.

Mediana czasu trwania 45,7 miesiąca (zakres: 4,7-58,5) w badaniu kontynuowanym długofalowo wykazała trwałą skuteczność.

W analizowanej populacji odnotowano również istotne statystycznie zmniejszenie odsetka chorych, u których występował co najmniej jeden napad padaczkowy na dobę po 12 miesiącach leczenia ewerolimusem, względem wartości z początku badania.

Nie obserwowano istotnego statystycznie względem wartości z początku badania zmniejszenia odsetka pacjentów z napadami padaczkowymi występującymi każdego dnia po 6 i 24 miesiącach leczenia, jak również odsetka pacjentów, którzy nie raportowali napadów padaczkowych od czasu poprzedniej wizyty.

Skuteczność praktyczna

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono 15 badań stanowiących opisy przypadków/serii przypadków. Wnioski autorów uwzględnionych badań wskazują na korzystne efekty terapeutyczne oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa ewerolimusu stosowanego w terapii gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego występującego w przebiegu stwardnienia guzowatego. W związku z tym, zastosowanie ewerolimusu może stanowić potencjalną opcję leczenia pacjentów z gwiaździkiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (w szczególność wśród osób niekwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego). Ponadto, w jednym z badań dla populacji chorych w wieku dziecięcym wskazuje się, iż wczesne zastosowanie ewerolimusu w terapii stwardnienia guzowatego, może prowadzić do zmiany

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

naturalnego przebiegu choroby, zmniejszając znacząco rozmiary SEGA i zapobiegając lub opóźniając powstawanie naczyń angiomioidnych w nerkach oraz zmian skórnych na twarzy towarzyszących stwardnieniu guzowatemu.

Podczas stosowania ewerolimusu u dzieci raportowano przypadki nasilenia napadów padaczkowych, prowadzące do wystąpienia stanu padaczkowego, występowanie neutropenii, zapalenia jamy ustnej oraz biegunki.

Analiza bezpieczeństwa

Badanie EXIST-1

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa zastosowania wnioskowanej technologii w miejsce placebo wykazano (że wiąże się ona z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem - bez względu na stopień nasilenia, oraz działań niepożądanych wymagających redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia, działań niepożądanych wymagających czasowego przerwania leczenia).

W żadnej z analizowanych grup nie odnotowano rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych oraz wystąpienia zgonu (w tym z powodu działań niepożądanych).

Wykazano braki istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych - bez względu na stopień nasilenia oraz w 3 lub 4 stopniu nasilenia.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych raportowanych w badaniu EXIST-1 należały: owrzodzenie jamy ustnej (istotnie statystycznie częściej w grupie ewerolimusu), zapalenie jamy ustnej, drgawki i gorączka.

Badanie rejestracyjne

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w badaniu rejestracyjnym należały: zapalenie jamy ustnej, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok i ucha środkowego. U wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem stopnia 3 należały: zapalenie jamy ustnej i neutropenia.

W badaniu nie obserwowano działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, jak również zgonów. Rodzaj, częstość występowania i nasilenie raportowanych działań niepożądanych były zbliżone w fazie głównej i przedłużonej badania. Sześciu pacjentów doświadczyło ciężkich działań niepożądanych, spośród których 3 zakwalifikowano jako związane z zastosowanym leczeniem: zapalenie płuc, wirusowe zapalenie oskrzeli oraz owrzodzenie nogi (wszystkie wystąpiły w 3 stopniu nasilenia).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 4 pacjentów. Jeden z nich został hospitalizowany z powodu powtarzającej się infekcji górnych dróg oddechowych (3 stopień nasilenia – zapalenie oskrzeli) z objawami kaszlu i zapalenia zatok oraz problemami z oddychaniem oraz leukopenią. Inny pacjent został hospitalizowany z powodu wystąpienia zapalenia płuc (o 3 stopniu nasilenia). Ponadto wystąpiły u niego wymioty (o 3 stopniu nasilenia). Pozostałych dwóch pacjentów hospitalizowano z powodu napadów padaczkowych (o 2 i 4 stopniu nasilenia).

Według ChPL do bardzo często występujących działań niepożądanych u pacjentów leczonych ewerolimusem w przebiegu TSC (częstość występowania $\geq 1/10$) zaliczono: zapalenie jamy ustnej, zakażenia górnych dróg oddechowych i hipercholesterolemię.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Votubia (ewerolimus) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego *Votubia (ewerolimus)* w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyżściótkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Technika analityczna

[Redacted text block]

Porównywane interwencje

Perspektywa

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przedstawiono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

Horyzont czasowy

Ze względu na brak dostępnych informacji na temat wyników leczenia pacjentów z analizowanej populacji w okresie dłuższym niż raportowany w ramach badań klinicznych analizie podstawowej uwzględniono horyzont czasowy na poziomie mediany okresu ekspozycji na produkt Votubia w ramach badania rejestracyjnego (34,2 miesiące; zakres: 4,7 – 47,1).

Uwzględniono trzy warianty oceny długości horyzontu czasowego:

- na podstawie wyników badania EXIST-1 (311,57 dni przy uwzględnieniu liczby dni w latach przestępnych; 95% CI: 289,18 – 333,96; zakres: 168,00 – 552,30; wariant 1.),
- na podstawie wyników badania rejestracyjnego dla wnioskowanej technologii (1 040,96 dni; 95% CI: 959,11 – 1 122,81; zakres: 143,06 – 1 433,61; wariant 2.)
- jednoroczny horyzont czasowy (arbitralnie przyjęty horyzont czasowy; wariant 3.).

Pozostałe warianty długości horyzontu czasowego, jak i skrajne wartości okresu stosowania wnioskowanej technologii w ramach badania rejestracyjnego (4,7 – 47,1) zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

Dyskontowanie

Koszty

Tabela 32. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu Votubia.

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwysciółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Pozostałe oszacowania kosztów przedstawienie zostały w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Model

[Redacted text block]

Szczegółowe parametry uwzględnione modelu wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy.

[Redacted Header]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted text block]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	<input type="checkbox"/>	[Redacted]
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	<input type="checkbox"/>	[Redacted]
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	<input type="checkbox"/>	[Redacted]
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	<input type="checkbox"/>	[Redacted]
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	<input type="checkbox"/>	[Redacted]
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	<input type="checkbox"/>	[Redacted]
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	<input type="checkbox"/>	[Redacted]

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściótkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy określono perspektywę analizy?	■	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	■	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	■	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywoć (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	■	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	■	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	■	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	■	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	■	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	■	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)



Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwysiężkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1



4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną otrzymanego skrótytu kalkulacyjnego, polegającą na:

- sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwysiężkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

- sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Przyjęty model uwzględnia wszystkie parametry wskazane w AE wnioskodawcy. Przyjęte założenia zostały opisane w stopniu wystarczająco dokładnym, aby zweryfikować ich wiarygodność. W trakcie przeprowadzonej walidacji nie zidentyfikowano błędów w skróconym kalkulekcyjnym mających wpływ na wynik analizy. Nie stwierdzono pominięcia istotnych parametrów w analizie wrażliwości.

[Redacted text block]

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla zastosowania ewerolimusu w [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 36. Zestawienie kosztów dla interwencji ocenianej (ewerolimus) w [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Tabela 37. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted]

W ramach analizy wnioskodawcy przedstawiono [redacted]

[redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

		Leczenie		Ciepłota	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Leczenie	
		Wzrost	Waga				Wzrost	Waga

[Redacted text block]

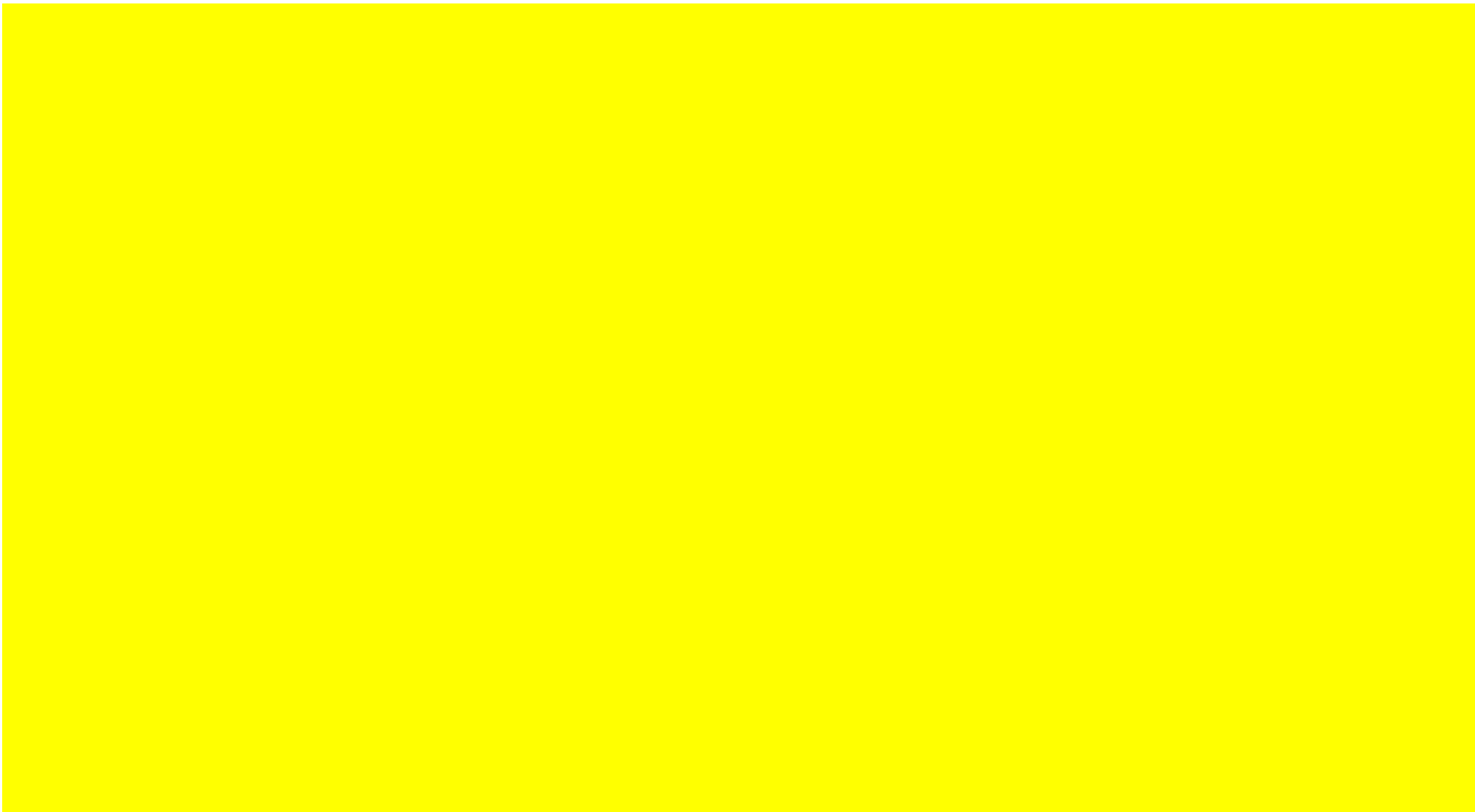
Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1



Votubia (ewerolimus)

AOTM-RK-4351-1/2014

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawione zostały modelu dołączonym do AE wnioskodawcy.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

[Redacted text block]

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego *Votubia* (ewerolimus) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyżściótkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

Cel analizy według wnioskodawcy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego *Votubia* (ewerolimus) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, [Redacted text]

Populacja i wielkość sprzedaży

[Redacted text block]

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

[Redacted text]

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

[Redacted text]

Kluczowe założenia

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Koszty

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściólkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted text block]

5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwysiętkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.2.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwysiężkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący



Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy



Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy



Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyżściótkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

[Redacted text block]

5.2.2. Obliczenia własne Agencji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyżsłokowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

[Redacted text block]

5.3. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

[Redacted text block]

6. [Redacted]

[Redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania ewerolimusu w stwardnieniu guzowatym z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 5 lat (2007-2012), opublikowane w j. polskim lub angielskim.

Tabela 50. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Harter 2014	Postępowanie w terapii komorowych guzów SEGA	Rekomendacje oparte o historię 18 pacjentów, których poddano resekcji SEGA w latach 1997 – 2011	Autorzy wnioskują, iż w oparciu o doświadczenie własnego zespołu, m krochirurgiczna resekcja objawowej postaci SEGA (wodogłowie lub znaczący wzrost guza) pozostaje skuteczną i bezpieczną formą terapii. Autorzy odnoszą się do terapii inhibitorami mTOR, wskazując iż do tej pory nie udowodniono długoterminowej skuteczności w kontroli guzów. Jednocześnie wskazują na efekty niepożądane występujące w trakcie terapii ewerolimusem (wymagające redukcji dawki leku). Dodatkowo, autorzy wskazują, iż SEGA ma tendencję do ponownego wzrostu w sytuacji przerwania terapii inhibitorami mTOR, co stawia pytania odnośnie skuteczności, tolerancji i kosztów stosowania tego typu terapii.
International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group ITSCCG 2013 <u>Źródła finansowania:</u> Rothberg Institute for Childhood Diseases, Novartis Pharmaceuticals, Sandra and Brian O'Brien, and Questcor Pharmaceuticals	Postępowanie w stwardnieniu guzowatym	Rekomendacja wydana na podst. systematycznego przeglądu badań klinicznych	Pacjentom z objawową, ostrą SEGA rekomenduje się chirurgiczną resekcję guza, przy jednoczesnej możliwości wymagania odprowadzenia płynu mózgowo-rdzeniowego. Dla rosnących i asymptomatycznych SEGA, rekomenduje się chirurgiczną resekcję lub farmakoterapię inhibitorami mTOR (ewerolimus). Przy ustalaniu terapii, opcje terapeutyczne powinny być rozważone przy udziale pacjenta lub jego rodziców i powinny brać pod uwagę: ryzyko komplikacji lub efektów niepożądanych, koszt terapii, oczekiwaną długość terapii, potencjalny wpływ na schorzenia towarzyszące stwardnieniu guzowatemu. Pacjenci z jednostronnym, pojedynczym i całkowicie resekcyjnym SEGA, bez indywidualnych czynników ryzyka lub innych schorzeń, mogą odnieść korzyść z zabiegu chirurgicznego. W przypadku pacjentów z chorobą wieloukładową lub wieloma lub naciekającymi zmianami SEGA, u których nie ma możliwości przeprowadzenia całkowitej resekcji, mogą odnieść korzyść z terapii inhibitorem mTOR.
Jozwiak 2013 <u>Źródła finansowania:</u> Novartis	Rekomendacje kliniczne odnoszące się do leczenia guzów SEGA w przebiegu stwardnienia guzowatego	Brak danych	Terapia inhibitorami mTOR (w tym ewerolimusem) powinna być rozważona w przypadku: - dorosłych lub dzieci w wieku ≥ 3 lat z diagnozą guzów podwyściółkowych olbrzymiokomórkowych (SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego u których wymagana jest interwencja terapeutyczna, nie kwalifikujący się do zabiegu operacyjnego Przeciwwskazaniami do zabiegu operacyjnego są: - przeciwwskazania do znieczulenia lub ogólnie zabiegu operacyjnego - gdy pełna resekcja guza/ów podczas operacji jest wątpliwa - w rzadkich przypadkach obecności obustronnych zmian sklepienia (gdy zabieg operacyjny może być obciążony wysokim ryzykiem powikłań)
Campen 2011	Terapia guzów SEGA	Brak danych	Farmakoterapia: ewerolimus okazał skuteczność w stabilizacji lub (w niektórych przypadkach) w zmniejszeniu SEGA

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC (Australia), 2012	Finansowanie Afinitoru (ewerolimus) 2,5, 5 i 10 mg w tabletkach w leczeniu chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami SEGA wymagającymi leczenia	PBAC odracza wydanie rekomendacji odnośnie finansowania ewerolimusu w ramach schematu „Pharmaceutical Benefit Scheme” w terapii naczyniowych objawów trzewnych stwardnienia guzowatego, pomimo wysokiej potrzeby klinicznej i braku terapii alternatywnych. W rekomendacji PBAC przedstawiono następujące zastrzeżenia: - przedstawiony algorytm postępowania w niejasno przedstawił miejsce ewerolimusu w terapii (wskazano na prawdopodobieństwo stosowania ewerolimusu przed zabiegiem operacyjnym w celu redukcji rozmiaru guza i naczyń i tym samym poprawy oczekiwanych wyników zabiegu operacyjnego); wskazano również na możliwość wykorzystania ewerolimusu w terapii innych towarzyszących

Leczenie everolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściótkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		<p>guzów (naczyniakomięśniakotłuszczak nerki);</p> <ul style="list-style-type: none"> - częstość występowania efektów niepożądanych była dużo wyższa w grupie przyjmującej everolimus (83% vs 44%, badanie M2301); dodatkowo wskazano na stosunkowo krótki okres obserwacji w badaniu, co poddaje w wątpliwość możliwość określenia szkód związanych z stosowaniem wnioskowanego leku; PBAC przyjmuje, że stosowanie everolimusu będzie długoterminowe, natomiast wnioskodawca nie przedstawił danych dotyczących bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej; dodatkowo PBAC podnosi, że potencjalne szkody związane ze stosowaniem wnioskowanej terapii są znacząco niedoszacowane; - w odniesieniu do analizy skuteczności i bezpieczeństwa, wnioskodawca wnioskuje przewagę everolimusu w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego; wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-efektywności wykorzystującą wskaźnik odpowiedzi dla 12 miesięcy; oszacowany ICER wyniósł 15 000 – 45 000 dolarów; PBAC nie w pełni zaakceptował wniosek o przewadze wnioskowanej terapii z uwagi na niepewność związaną z ekstrapolacją danych dotyczących redukcji rozmiaru SEGA i jej wpływie na wyniki istotne klinicznie; PBAC uznał, że przedstawiona analiza koszt-efektywności jest obciążona dużym stopniem niepewności; - PBAC odniósł się również do analizy ekstrapolującej wyniki badania M2301 dla punktu końcowego „miesiące wolne od progresji SEGA” z 48 tygodni do 36 miesięcy, dla której wyn k ICER wyniósł 15 000 dolarów za miesiąc bez progresji SEGA; PBAC stwierdził, że ekstrapolacja w oparciu o te wyniki jest obciążona dużą niepewnością z uwagi na niewielką liczbę pacjentów u których nastąpiła progresja; PBAC stwierdził również, że przełożenie na efekty kliniczne nie zostało ustalone i nie zaobserwowano poprawy dla ilości ataków padaczkowych; PBAC stwierdził, że oszacowanie QALY nie było możliwe; dodatkowo, PBAC wskazał na braki w modelu, w którym stwierdzono niedoszacowane koszty inkrementalne; - w opinii PBAC, przedstawiona analiza wrażliwości wskazuje na przeszacowanie koszt-efektywności everolimusu na jego korzyść; - PBAC zwrócił uwagę, iż analiza progowa przygotowana przez zespół ekonomiczny wskazała, iż przyjmując koszt inkrementalny wynoszący 15 000 dolarów i koszt leku na poziomie zgłoszonym przez wnioskodawcę, w celu uzyskania ICER na poziomie 60 000 dolarów, będzie wymagać uzyskania QALY na poziomie 0,243 w ciągu 12 miesięcy. PBAC stoi na stanowisku, że uzyskanie QALY na takim poziomie jest „niewiarygodne”; - PBAC wskazał, że redukcja kosztów bezpośrednich (diagnostyka, leczenie operacyjne, wizyty w szpitalu) związanych z wprowadzeniem everolimusu są przeszacowane i nie dość dobrze udokumentowane; - PBAC wskazał na możliwość wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka oraz stworzeniu rejestru pacjentów - PBAC rekomenduje odroczenie wydania decyzji z uwagi na brak możliwości wyznaczenia stosunku koszt-efektywność z powodu braku danych; - PBAC proponuje negocjacje w celu obniżenia ceny leku oraz stworzenie rejestru pacjentów
PBAC (Australia), 2013	Finansowanie Afinitoru (everolimus) 2,5, 5 i 10 mg w tabletkach w leczeniu chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami SEGA wymagającymi leczenia	<p>PBAC rekomenduje włączenie everolimusu do finansowania w ramach schematu „Authority required benefit” (włączenie terapii wymaga zgody płatnika) w terapii naczyniowych objawów trzewnych stwardnienia guzowatego z uwagi na wysoką potrzebę kliniczną, większą korzyść kliniczną w porównaniu do obecnie stosowanego postępowania oraz wysoką, lecz akceptowalną koszt-efektywność.</p> <p>W odniesieniu do wcześniejszej rekomendacji, PBAC uznał, że proponowany rejestr pacjentów nie dostarczy przekonujących i porównywalnych dowodów skuteczności everolimusu w analizowanej populacji; dalsze dowody powinny być uzyskane w ramach badań klinicznych.</p> <p>PBAC zgodził się z grupą roboczą SEGA-TC, uznając że redukcja rozmiaru guza prowadzi do redukcji obciążenia guzem i w konsekwencji umożliwia przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego, co wcześniej nie było rozważane w ramach wniosku i będzie korzystne dla pacjenta i systemu opieki zdrowotnej. Podobną korzyścią będzie ograniczenie lub wyeliminowanie wymogu przeprowadzenia obciążonego ryzykiem zabiegu neurochirurgicznego.</p> <p>PBAC odnotował rozważania grupy roboczej dotyczące niepewności modelu ekonomicznego i wartości ICER. Poprzednia rekomendacja PBAC wskazała na wysoką i nierealistyczną wartość uzyskanego QALY dla wszystkich pacjentów w celu uzyskania akceptowalnej wartości ICER. Grupa robocza wskazała, iż u niewielkiej liczby pacjentów można zaobserwować wysoką wartość uzyskanego QALY, jednak dla większości pacjentów wartość ta będzie niska. PBAC odnotował wskazówkę grupy roboczej, aby przyjąć średnią wartość QALY na poziomie 0,4 (średnia dla wszystkich pacjentów) jako przekonującą, mimo trudności w udowodnieniu w oparciu o dostępne informacje.</p> <p>Wykorzystując model z wcześniejszego wniosku i ostatniej proponowanej ceny przez producenta, uzyskany ICER mieścił się w przedziale 45-75 tys. dolarów za</p>

Leczenie everolimusem chorych na stwardnienie guzowe z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		<p>QALY. PBAC uznał otrzymany ICER za wysoki, jednak akceptowalny w kontekście wysokiej potrzeby klinicznej i rzadkiego charakteru schorzenia.</p> <p>W odniesieniu do spotkania grupy roboczej, wnioskodawca dostarczył uzupełnione oszacowania liczby pacjentów u których możliwe będzie zastosowanie everolimusu. PBAC uznał, że podejście wnioskodawcy przy szacowaniu populacji nie jest przekonujące i przeszacowuje liczbę pacjentów, która wymaga terapii everolimusem.</p> <p>PBAC rozważył, że oszacowanie populacji przez wnioskodawcę była niepewne i wnioskuje, że powinien zostać ustalony odpowiedni instrument podziału ryzyka, wykorzystując przy negocjacjach konserwatywne oszacowania liczby pacjentów oraz próg wydatków.</p>
SMC (Szkocja), 2012	Finansowanie Votubii (everolimus) 10 mg w tabletki w leczeniu chorych w wieku ≥ 3 lat na stwardnienie guzowe z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami SEGA wymagającymi leczenia	SMC nie rekomenduje wykorzystania produktu Votubia w ramach NHS Scotland z uwagi na brak złożenia zgłoszenia do SMC w analizowanym wskazaniu.
HAS (Francja), 2012	Finansowanie Votubii (everolimus) 2,5 i 5 mg w tabletki w leczeniu chorych w wieku ≥ 3 lat na stwardnienie guzowe z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami SEGA wymagającymi leczenia	Rada przejrzystości rekomenduje włączenie Votubii na listę leków refundowanych w ramach świadczeń finansowanych ze środków publicznych oraz na listę leków zaaprobowanych do użytku w szpitalu.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 52. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Votubii w leczeniu chorych na stwardnienie guzowe z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	Harter 2014		+/-		Mikrochirurgiczna resekcja objawowej postaci SEGA (wodogłowie lub znaczący wzrost guza) pozostaje skuteczną i bezpieczną formą terapii
	Międzynarodowe	ITSCCG 2013	+			
	Międzynarodowe	Jozwiak 2013	+			
	Międzynarodowe	Campan 2011	+			
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC 2012			-	Szereg zastrzeżeń odnoszących się do przedstawionych w analizach informacji – zarówno klinicznych, jak i ekonomicznych
	Australia	PBAC 2013		+/-		Rekomendacja pozytywna z wskazaniem, iż powinien być przedstawiony odpowiedni instrument podziału ryzyka
	Szkocja	SMC 2012			-	Brak złożenia wniosku do SMC
	Francja	HAS 2012	+			

Spośród odnalezionych rekomendacji klinicznych, 3 dotyczyły stosowania everolimusu w terapii chorych na stwardnienie guzowe z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi wymagającymi leczenia i były rekomendacjami pozytywnymi. Jedna rekomendacja odnosiła się do zabiegu mikrochirurgicznej resekcji objawowej postaci SEGA i wskazała ten sposób terapii jako skuteczny i bezpieczny.

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwysciółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Wszyscy eksperci, którzy przestali stanowisko w przedmiotowej sprawie, wyrazili pozytywną opinię na temat finansowania produktu leczniczego Votubia we wnioskowanym wskazaniu wskazując, iż ewerolimus jest obecnie technologią rekomendowaną.

Tabela 54. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Votubia we wnioskowanym wskazaniu.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją
Prof. Sergiusz Józwiak	Terapia jest terapią NA RATUNEK, do zastosowania u pacjentów, u których nie ma alternatywnego leczenia tzn. u których leczenie operacyjne nie jest zalecane (skuteczne).	Brak	Program lekowy leczenia ewerolimusem guzów SEGA ma być stosowany tylko u chorych z SEGA, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Od 19.09.2013 EMA wydała pozytywną opinię o stosowaniu leku bez ograniczenia wieku (przedtem było > 3 r.z.).
Prof. Beata Zalewska-Szewczyk	Stwardnienie guzowate (ang. tuberous sclerosis complex, TSC) jest zaburzeniem genetycznym, prowadzącym do zmian patologicznych w wielu narządach i układach, o zróżnicowanym przebiegu klinicznym, niekiedy zagrażającym życiu. Od niedawna znane jest molekularne podłoże choroby - genetyczny defekt genu TSC1 i TSC2 skutkuje zwiększoną aktywnością szlaku mTOR, przyczyniając się do proliferacji komórek. Jędną z manifestacji TSC jest powstawanie podwysciółkowych gwałdziaków olbrzymiokomórkowych (SEGA), mogących być przyczyną padaczki, zaburzeń neuropsychicznych i wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Inhibitor szlaku mTOR - everolimus - skutecznie zmniejsza objętość SEGA, prowadzi do kontroli drgawek, zmniejsza zaburzenia zachowania, poprawia funkcje poznawcze i jakość życia pacjentów z TSC. Dodatkowo wpływa korzystnie na inne manifestacje TSC, np. w obrębie nerek i płuc. Tym samym należy wnioskować, że pacjenci leczeni z zastosowaniem everolimusu nie będą wymagali terapii z powodu dysfunkcji ważnych życiowo narządów. Terapia jest dobrze tolerowana, a obserwowane działania niepożądane nie są nasilone - 1-2 stopień toksyczności wg skali WHO.	W przypadku operacyjnych SEGA (zmiany pojedyncze, jednostronne, nienaciekające) leczeniem z wyboru jest zabieg neurochirurgiczny.	W mojej opinii stosowanie ewerolimusu w opisanym wskazaniu - stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnymi guzami podwysciółkowymi olbrzymiokomórkowymi ICD-10 Q85.1 - jest leczeniem rekomendowanym i powinno być finansowane ze środków publicznych

Opinia organizacji reprezentującej pacjentów

[redacted] również wyraził pozytywną opinię na temat finansowania ewerolimusu w przedmiotowym wskazaniu.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją
[redacted]	Pacjenci chorzy na stwardnienie guzowate którzy aktualnie przyjmują Votubię w ramach chemii niestandardowej twierdzą, że od czasu gdy przyjmują lek guz maleje. Dodatkowo lek działa na inne objawy tej choroby, zmniejszają się odbarwienia na twarzy a u chorych którzy mają napady padaczki lekoopornej ilość i jakość napadów uległ znacznemu zmniejszeniu. Zmniejszają się guzy w nerkach.	Brak	Lek winien być refundowany

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego: Votubia, ewerolimus, tabletki, 5mg, 30tabl. kod EAN 5909990900589; Votubia, ewerolimus, tabletki, 10mg, 30tabl. kod EAN 5909990900626 oraz Votubia, ewerolimus, tabletki, 2,5mg, 30tabl. kod EAN 5909990900565, [REDACTED]

Problem zdrowotny

Stwardnienie guzowate (tuberous sclerosis complex - TSC) jest dziedziczną (autosomalny dominujący), postępującą chorobą, charakteryzującą się rozwojem odpryskowców (guzów typu hamartoma) we wczesnym okresie życia, wadami rozwojowymi oraz wrodzonymi guzami układu nerwowego, skóry i narządów wewnętrznych. Częstość występowania szacowana jest 1 na 10 000 populacji.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Substancja czynna leku Votubia, ewerolimus, jest lekiem przeciwnowotworowym. Jego mechanizm działania polega na blokowaniu enzymu zwanego „saczym celem rapamycyny” (ang. mammalian target of rapamycin, mTOR), którego aktywność zwiększa się w komórkach nowotworowych u pacjentów z SEGA lub z naczyniakomięśniakotłuszczakiem. W organizmie ewerolimus najpierw przyłącza się do białka w komórkach zwanego FKBP-12, tworząc z nim „kompleks”, który blokuje aktywność białka mTOR. Ponieważ mTOR uczestniczy w kontroli procesu podziałów komórkowych oraz we wzroście naczyń krwionośnych, lek Votubia zapobiega podziałom komórek nowotworowych i ogranicza ich zaopatrzenie w krew.

Alternatywne technologie medyczne

Nie zidentyfikowano produktów leczniczych refundowanych w Polsce we wnioskowanym w wskazaniu.

Analiza danych z wytycznych praktyki klinicznej oraz opinii ekspertów wskazuje, iż rekomendowaną metodą leczenia chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego wskazane jest leczenie ewerolimusem. Jako komparator w analizie klinicznej wnioskodawca naturalny przebieg choroby brak leczenia przyczynowego, czyli zastosowanie placebo.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego w porównaniu do braku leczenia przyczynowego/podania placebo w terapii pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie kliniczne z randomizacją, podwójnie zaślepienie, bezpośrednio porównujące ewerolimus z placebo w terapii pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego – badanie o akronimie EXIST-1 (publikacje pełnotekstowe: Franz 2013, Kotulska 2013).

Ponadto do AKL wnioskodawcy włączono 1 nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej - badanie rejestracyjne (publikacje pełnotekstowe: Franz 2013, Kruger 2013, Tillema 2012, Kruger 2010) oraz 15 badań klinicznych o niższej wiarygodności - opisy przypadków/serii przypadków dotyczących stosowania ewerolimusu w populacji chorych z SEGA w przebiegu stwardnienia guzowatego.

EXIST-1

Badanie EXIST-1 to randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie III fazy porównujące produkt leczniczy Votubia z placebo u pacjentów z SEGA, niezależnie od wieku. Łącznie zrandomizowano 117 pacjentów w stosunku 2:1, 78 do grupy badanej (otrzymujących ewerolimus) i 39 do grupy placebo. Mediana wieku całej populacji wynosiła 9,5 lat. Początkowa dawka ewerolimusu wynosiła 4,5 mg/m² na dobę, dostosowywana do osiągnięcia stężenia leku we krwi w zakresie 5-15 ng/ml. Mediana okresu obserwacji wyniosła 9,7 miesiąca tj. 42 tygodnie.

W badaniu wykazano znamienne przewagę ewerolimusu nad placebo w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli najlepszej całkowitej odpowiedzi SEGA (p<0,0001). Wskaźniki odpowiedzi wyniosły 34,6% (95% CI: 24,2; 46,2) w grupie ewerolimusu w porównaniu z 0% (95% CI: 0,0; 9,0) w grupie placebo.

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Przewagą wykazano również we ocenianych podgrupach: w podgrupie stosującej leki przeciwpadaczkowe, w porównaniu z pacjentami niestosującymi leki przeciwpadaczkowe, bez mutacji w obrębie TSC, z mutacją w obrębie TSC2, w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek.

Odnotowano i.s. zmniejszenie się SEGA w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia ewerolimusem: u 73,0% pacjentów odnotowano zmniejszenie o $\geq 30\%$, a u 29,7% odnotowano zmniejszenie o $\geq 50\%$ podczas pierwszej oceny radiologicznej (tydzień 12.). Trwałe zmniejszenie było wyraźne w kolejnych punktach czasowych: w 24. tygodniu u 78,4% pacjentów odnotowano $\geq 30\%$ zmniejszenie, a u 41,9% zmniejszenie wyniosło $\geq 50\%$.

Nie odnotowano i.s. zmian w częstości występowania wszystkich napadów padaczkowych rejestrowana w 24-godzinym badaniu EEG względem stanu wyjściowego do 24. tygodnia (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy).

Odnotowano pozytywne wyniki dotyczące pozostałych drugorzędowych punktów końcowych: czas do progresji SEGA i wskaźnik odpowiedzi ze strony zmian skórnych, niemniej jednak zgodnie z predefiniowanymi kryteriami oceny statystycznej drugorzędowych punktów końcowych badania klinicznego EXIST-1, statystyczna ocena wyników dotyczących progresji nowotworu, stopnia nasilenia zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym czy wielkości naczyńkomięśniakotłuszczaka możliwa jest wyłącznie w przypadku wykazania istotnych różnic w odniesieniu do częstotliwości napadów padaczkowych. Stąd znamienność statystycznie nie może zostać formalnie uznana.

Wykazano i.s. klinicznie poprawę odpowiedzi ze strony zmian skórnych ($p=0,0004$), przy wskaźnikach odpowiedzi wynoszących 41,7% (95% CI: 30,2; 53,9) w grupie ewerolimusu oraz 10,5% (95% CI: 2,9; 24,8) w grupie otrzymującej placebo.

Mediana czasu do wystąpienia progresji SEGA nie została osiągnięta w żadnej z grup, wszystkie przypadki progresji wystąpiły w grupie placebo (6 uczestników w grupie placebo (15,4%; $p=0,0002$)). Oszacowany 6-miesięczny wskaźnik przeżycia bez progresji wynosił 100% w grupie badanej i 86 % w grupie kontrolnej.

Badanie II fazy z udziałem pacjentów z SEGA

Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej, którego celem była ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Votubia u pacjentów z SEGA. Pierwszorzędnym punktem końcowym w zakresie skuteczności badania była zmiana objętości SEGA podczas głównej 6-miesięcznej fazy leczenia, stwierdzana na podstawie niezależnej oceny radiologicznej. Po głównej fazie leczenia pacjenci mogli wziąć udział w fazie przedłużonej badania, w której objętość SEGA oceniano co 6 miesięcy. Grupa badana liczyła 28 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 11 lat (zakres od 3 do 34).

Odnotowano następujące wyniki istotne statystycznie w ocenie głównego punktu końcowego:

- zmiana objętości pierwotnych guzów SEGA na podstawie oceny dokonywanej przez badaczy ($p<0,001$); u 75,0% pacjentów i 39,3% pacjentów zaobserwowano zmniejszenie o odpowiednio $\geq 30\%$ i $\geq 50\%$ po 6 miesiącach leczenia;

-zmiana całkowitej objętości SEGA oceniana na podstawie niezależnej oceny centralnej ($p<0,001$) lub na podstawie oceny przeprowadzanej przez badaczy ($p<0,001$).

U jednego z pacjentów spełnione zostały ustalone wcześniej kryteria powodzenia leczenia (zmniejszenie objętości SEGA o ponad 75%) i jego udział w badaniach został okresowo wstrzymany; jednak w ciągu 3 miesięcy zauważono ponowny wzrost guza i leczenie zostało wznowione.

Mediana czasu trwania 45,7 miesiąca (zakres: 4,7-58,5) w badaniu kontynuowanym długofalowo wykazała trwałą skuteczność.

W analizowanej populacji odnotowano również istotne statystycznie zmniejszenie odsetka chorych, u których występował co najmniej jeden napad padaczkowy na dobę po 12 miesiącach leczenia ewerolimusem, względem wartości z początku badania.

Nie obserwowano istotnego statystycznie względem wartości z początku badania zmniejszenia odsetka pacjentów z napadami padaczkowymi występującymi każdego dnia po 6 i 24 miesiącach leczenia, jak również odsetka pacjentów, którzy nie raportowali napadów padaczkowych od czasu poprzedniej wizyty.

Skuteczność praktyczna

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono 15 badań stanowiących opisy przypadków/serii przypadków. Wnioski autorów uwzględnionych badań wskazują na korzystne efekty terapeutyczne oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa ewerolimusu stosowanego w terapii gwiaździka podwyściółkowego

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

olbrzymiokomórkowego występującego w przebiegu stwardnienia guzowatego. W związku z tym, zastosowanie ewerolimusu może stanowić potencjalną opcję leczenia pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (w szczególności wśród osób niekwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego). Ponadto, w jednym z badań dla populacji chorych w wieku dziecięcym wskazuje się, iż wczesne zastosowanie ewerolimusu w terapii stwardnienia guzowatego, może prowadzić do zmiany naturalnego przebiegu choroby, zmniejszając znacząco rozmiary SEGA i zapobiegając lub opóźniając powstawanie naczyńomięśniakotłuszczaków w nerkach oraz zmian skórnych na twarzy towarzyszących stwardnieniu guzowatemu.

Podczas stosowania ewerolimusu u dzieci raportowano przypadki nasilenia napadów padaczkowych, prowadzące do wystąpienia stanu padaczkowego, występowanie neutropenii, zapalenia jamy ustnej oraz biegunki.

Bezpieczeństwo stosowania

Badanie EXIST-1

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa zastosowania wnioskowanej technologii w miejsce placebo wykazano (że wiąże się ona z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem - bez względu na stopień nasilenia, oraz działań niepożądanych wymagających redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia, działań niepożądanych wymagających czasowego przerwania leczenia).

W żadnej z analizowanych grup nie odnotowano rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych oraz wystąpienia zgonu (w tym z powodu działań niepożądanych).

Wykazano braki istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych - bez względu na stopień nasilenia oraz w 3 lub 4 stopniu nasilenia.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych raportowanych w badaniu EXIST-1 należały: owrzodzenie jamy ustnej (istotnie statystycznie częściej w grupie ewerolimusu), zapalenie jamy ustnej, drgawki i gorączka.

Badanie rejestracyjne

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w badaniu rejestracyjnym należały: zapalenia jamy ustnej, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok i ucha środkowego. U wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem stopnia 3 należały: zapalenie jamy ustnej i neutropenia.

W badaniu nie obserwowano działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, jak również zgonów. Rodzaj, częstość występowania i nasilenie raportowanych działań niepożądanych były zbliżone w fazie głównej i przedłużonej badania. Sześciu pacjentów doświadczyło ciężkich działań niepożądanych, spośród których 3 zakwalifikowano jako związane z zastosowanym leczeniem: zapalenie płuc, wirusowe zapalenie oskrzeli oraz owrzodzenie nogi (wszystkie wystąpiły w 3 stopniu nasilenia).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 4 pacjentów. Jeden z nich został hospitalizowany z powodu powtarzającej się infekcji górnych dróg oddechowych (3 stopień nasilenia – zapalenie oskrzeli) z objawami kaszlu i zapalenia zatok oraz problemami z oddychaniem oraz leukopenią. Inny pacjent został hospitalizowany z powodu wystąpienia zapalenia płuc (o 3 stopniu nasilenia). Ponadto wystąpiły u niego wymioty (o 3 stopniu nasilenia). Pozostałych dwóch pacjentów hospitalizowano z powodu napadów padaczkowych (o 2 i 4 stopniu nasilenia).

Według ChPL do bardzo często występujących działań niepożądanych u pacjentów leczonych ewerolimusem w przebiegu TSC (częstość występowania $\geq 1/10$) zaliczono: zapalenie jamy ustnej, zakażenia górnych dróg oddechowych i hipercholesterolemię.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Votubia (ewerolimus) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwysiężkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

[Redacted content]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwysiężkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

[Redacted content]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted content]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

[Redacted content]

Leczenie everolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Uwagi dodatkowe

Brak.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny	
Adriaensen 2009	Adriaensen ME, Schaefer-Prokop CM, Stijnen T i wsp. Prevalence of subependymal giant cell tumors in patients with tuberous sclerosis and a review of the literature. <i>European Journal Neurology</i> 2009;11; 16(6): 691-96
Grajkowska 2003	Grajkowska W, Józwiak S, Roszkowski M i wsp. Pathology and molecular genetics of central nerves system tumours In children with tuberous sclerosis complex. <i>Annals of Diagnostic Pediatric Pathology</i> 2003; 7(3), 60-64
Józwiak 2013	Józwiak S, et al., Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations, <i>Eur J Paediatr Neurol</i> . 2013 Jul;17(4):348-52.
Neurologia Merrita 2008	Sadiq S.A. Stwardnienie rozsiane w: <i>Neurologia Merrita</i> , Tom 2, Rowland L.P. (red.), Kwiecioski H., Kamioska A. M. Wyd. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2008, str. 743-750.
Pediatrya 2006	Kubicka K., Kawalec W., <i>Pediatrya</i> . PZWL, Warszawa 2006
Pakiela 2008	Domańska-Pakiela D., Kotulska K., Józwiak S. Stwardnienie guzowate: postępy w diagnostyce i leczeniu <i>Neurol Dziec</i> 2008; 17, 33: 11-22
TSA 2011	TSA, Tuberous Sclerosis Association. Clinical guidelines for the care of patients with TSC.
Urbańska 2007	Urbańska A, Borzęcki A, Szponar A. Stwardnienie guzowate – zmiany skórne i narządowe. <i>Nowa medycyna</i> 2007; 61-65.
Analiza kliniczna	
Aguilera 2013	Aguilera D, Flamini R, Mazewski C i wsp. Response of subependymal giant cell astrocytoma with spinal cord metastasis to everolimus. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> . 2013 Oct 31.
Curran 2012	Curran MP. Everolimus: in patients with subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. <i>Paediatr Drugs</i> . 2012 Feb;1;14(1):51-60.
Cappellano 2013	Cappellano AM, Senerchia AA, Adolfo F i wsp. Successful everolimus therapy for SEGA in pediatric patients with tuberous sclerosis complex. <i>Child's Nervous System</i> . 2013; 29(12):2301-2305
EPAR 2013	Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa Votubia everolimus EMA/798414/2013 EMEA/H/C/002311 http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002311/WC500112241.pdf
EMA 2011	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report, Votubia everolimus 23 June 2011 EMA/646111/2011 Procedure No.: EMEA/H/C/002311//0000 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002311/human_med_001484.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
EMA 2013	Assessment report, Votubia International non-proprietary name: EVEROLIMUS 19 September 2013, EMA/CHMP/39285/2014, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Procedure No EMEA/H/C/002311/X/0008/G
Ford 2013	Ford J, Cauwel H, Rojo E i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of RAD001 in the treatment of patients with subependymal giant cell astrocytomas (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC). Full Clinical Study Report. Materiał dostarczony przez Zamawiającego
Franz 2013	Franz DN, Belousova E, Sparagana S i wsp. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2013 Jan; 12;381(9861):125-32.
Franz 2013 2	Franz DN, Care MM, Holland-Bouley K i wsp. Long-term safety and efficacy of everolimus in patients with subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): 3-year update. <i>Epilepsy Curr</i> 2013; 13(SUPPL. 1):115.
Franz 2013 3	Franz DN, Agricola KD, Tudor CA i wsp. Everolimus for tumor recurrence after surgical resection for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. <i>J Child Neurol</i> . 2013 May; 28(5):602-7.
Franz 2011 ppt	Franz DN, Belousova E, Curatolo P i wsp. Double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of everolimus in subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex. Oral Presentation at Tuberous Sclerosis Alliance Summit on Drug Discovery; July 6-9, 2011; Washington, DC [prezentacja pp]
Funakoshi 2013	Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hematologic toxicities i patients with solid tumors treated with everolimus: a systematic review and meta-analysis. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2013 Oct;88(1):30-41.
Gipson 2013	Gipson TT, Jennett H, Wachtel L i wsp. Everolimus and intensive behavioral therapy in an adolescent with tuberous sclerosis complex and severe behavior. <i>Epilepsy and Behavior Case Reports</i> 2013; 1(1):122-125.
Grünwald 2013	Grünwald V, Weikert S, Pavel ME i wsp. Practical management of everolimus-related toxicities in patients with advanced solid tumors. <i>Onkologie</i> . 2013;36(5):295-302.
Hallett 2011	Hallett L, Foster T, Liu Z i wsp. Burden of disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: Systematic review. <i>Current Medical Research and Opinion</i> . 2011; 27(8):1571-83.

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściótkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

Health Canada	http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/afinitor_fs_fd_142055-eng.php , http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/afinitor_dhcopl_lapds_142055-eng.php ,
Józwiak 2013 abst.1	Jozwiak S, Brechenmacher T, Segal S i wsp. Everolimus for subependymal giant cell astrocytomas (SEGAs) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Results from the EXIST-1 trial by age category. <i>Eu J Paediatr Neurol.</i> 2013; 17(SUPPL. 1):S44.
Józwiak 2013 abst.2	Jozwiak S, Kotulska K, Chmielewski D i wsp. Safety of long-term everolimus treatment in toddlers with tuberous sclerosis complex (TSC)-associated subependymal giant cell astrocytomas (SEGAs). <i>Eu J Paediatr Neurol.</i> 2013; 17(SUPPL. 1):S119.
Kotulska 2013	Kotulska K, Chmielewski D, Borkowska J i wsp. Long-term effect of everolimus on epilepsy and growth in children under 3 years of age treated for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. <i>European Journal of Paediatric Neurology.</i> 2013; 17(5):479-85
Kotulska 2 2013	Kotulska K, Borkowska J, Jozwiak S. Possible prevention of tuberous sclerosis complex lesions. <i>Pediatrics.</i> 2013 Jul;132(1): 239-42.
Krueger 2013	Krueger DA, Care MM, Agricola K i wsp. Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. <i>Neurology.</i> 2013 Feb 5;80(6):574-80.
Krueger 2010	Krueger DA, Care MM, Holland K i wsp. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis, <i>N Engl J Med.</i> 2010 Nov;4;363(19):1801-11.
Lebwohl 2011	Lebwohl D, Thomas G, Lane HA i wsp. Research and innovation in the development of everolimus for oncology. <i>Expert Opinion on Drug Discovery.</i> 2011;6(3):323-38.
Novartis 2011	http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=5503
Opracowania FDA	Clinical Review Martha Donoghue, MD, NDA 203985 Afinitor DISPERZ (everolimus tablets for oral suspension), http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM320463.pdf Nayernama 2012: Amy M. Taylor, MD, MHS, Pediatric Focused Safety Review: Afinitor® (everolimus) Pediatric Advisory Committee Meeting September 11, 2012, Pediatric and Maternal Health Staff Office of New Drugs Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM319355.pdf Taylor 2012: Pediatric Postmarket Adverse Event Review, A., R. Pratt, E. Hausman, B. Nikhar, Product Name(s): Afinitor (everolimus), Zortress (everolimus), June 22, 2012, Department of Health and Human Services Public Health Service Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research Office of Surveillance and Epidemiology http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM316977.pdf FDA 2010 , komunikat w sprawie bezpieczeństwa: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022334s6lbl.pdf , FDA 2011 , komunikat w sprawie bezpieczeństwa: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022344s9s10lbl.pdf , FDA 2012 , komunikat w sprawie bezpieczeństwa: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022334s017lbl.pdf ,
Analiza ekonomiczna	
Valentim 2012	Valentim J., Stillman I.O. and Whalen J.D. PCN64 Cost- consequence analysis (CCA) of the treatment of growing subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) secondary to tuberous sclerosis complex (TSC) in Brazil. <i>Value in Health</i> 2012 15:7 (A420)
Analiza wpływu na budżet	
EXIST-1 2014	Efficacy and Safety of Everolimus (RAD001) in Patients of All Ages With Subependymal Giant Cell Astrocytoma Associated With Tuberous Sclerosis Complex (TSC)(EXIST-1), http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00789828 , dostęp 25.02.2014
Rekomendacje kliniczne	
Harter 2014	Harter D.H., et al. (2014) A management strategy for intraventricular subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex. <i>J Neurosurg Pediatrics</i> 13:21–8
ITSCCG 2013	Krueger D.A., et al. (2013) Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. <i>Pediatric Neurology</i> 49:255-65.
Jozwiak 2013	Jozwiak S., et al. (2013) Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> 17:348-52.
Campen 2011	Campen C.J., Porter B.E. (2011) Subependymal Giant Cell Astrocytoma (SEGA) Treatment Update. <i>Current Treatment Options in Neurology</i> 13:380–5.
Rekomendacje finansowe	
PBAC	Public Summary Document, Afinitor (everolimus), http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac

Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyżsżonymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1

2012/2013	meetings/psd/2012-11/everolimus-sega , dostęp 23.02.2014
SMC 2012	Advice 884/13, https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/884_13_everolimus_Votubia , dostęp 23.02.2014
HAS 2012	Transparency Committee Opinion, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/votubia_ct_11628.pdf , dostęp 23.02.2014

14. Załączniki

