Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie oceny leku Votubia (ewerolimus), EAN 5909990900589, we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi wymagającymi leczenia

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Votubia (ewerolimus), EAN 5909990900589, we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi wymagającymi leczenia, pod warunkiem obniżenia ceny leku i właściwego opisania kryteriów włączenia i wyłączenia (wskazania i przeciwwskazania do zabiegu neurochirurgicznego).

Uzasadnienie

Wyniki badań wskazują na pewien korzystny wpływ stosowania ewerolimusu na przebieg choroby w omawianym wskazaniu, na podstawie których uzyskał on centralną rejestrację EMA w omawianym wskazaniu. Kuracja jest bardzo kosztowana. W pełni pozytywną rekomendację refundacyjną wydano jedynie w Francji, druga pozytywna, australijska rekomendacja zwiera wskazania obniżenie kosztów terapii poprzez instrumenty podziału kosztów ryzyka. Refundacja w Polce wymaga znacznego obniżenia ceny leku.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Votubia (ewerolimus) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie guzowate (TSC) z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych , następujących dawek i opakowań:

- Votubia, ewerolimus, tabletka, 5 mg, 30 tabl. kod EAN 5909990900589;
- Votubia, ewerolimus, tabletka, 10 mg, 30 tabl. kod EAN 5909990900626;
- Votubia, ewerolimus, tabletka, 2,5 mg, 30 tabl. kod EAN 5909990900565.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Votubia, ewerolimus, tabletka, 5 mg, 30 tabl. kod EAN 5909990900589.

Problem zdrowotny

Stwardnienie guzowate (tuberous sclerosis complex - TSC) jest dziedziczną (typ 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 „ssaczym 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 SEGA w przebiegu stwardnienia guzowatego niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego wskazane jest leczenie ewerolimusem. Jako komparator w analizie klinicznej wnioskodawca wskazał 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 zaślepione – 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.

EXIST-1

Badanie EXIST-1 to randomizowane, podwójnie zaślepione, 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/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 badaniu wykazano znamienną 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.

Przewagę wykazano również we ocenianych podgrupach: w podgrupie stosującej leki przeciwpadaczkowe w porównaniu z pacjentami niestosującymi tych leków, 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 pierwszej oceny radiologicznej (tydzień 12.). Trwałe zmniejszenie było wyraźne w kolejnych

punktach czasowych: w 24. tygodniu u 78,4% pacjentów odnotowano ≥30% zmniejszenie, a u 41,9% zmniejszenie wyniosło ≥50%.

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

Odnotowano pozytywne wyniki dotyczące pozostałych drugorzędowych punktów końcowych: czasu do progresji SEGA i wskaźnika 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 naczyniakomięśniakotłuszczaka możliwa jest wyłącznie w przypadku wykazania istotnych różnic w odniesieniu do częstości napadów padaczkowych. Stąd znamienność statystyczna 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. Pierwszorzędowym 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 istotne statystycznie wyniki 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 ≥30% i ≥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.

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 gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego występującego w przebiegu stwardnienia guzowatego. W związku z tym, zastosowanie ewerolimusu może stanowić potencjalną opcję leczenia pacjentów z

SEGA (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 naturalnego przebiegu choroby, zmniejszając znacząco rozmiary SEGA i zapobiegając lub opóźniając powstawanie naczyniakomięśniakotłuszczaków 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 brak 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), zapalanie 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 ≥1/10) zaliczono: zapalenie jamy ustnej, zakażenia górnych dróg oddechowych i hipercholesterolemię.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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)

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[redacted]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[redacted]

[redacted]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Spośród odnalezionych rekomendacji klinicznych, 3 dotyczyły stosowania ewerolimusu w terapii chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) 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.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne, w tym dwie pochodzące z Australii wydane z lat 2012 i 2013. Rekomendacja z roku 2012 była negatywna – PBAC wskazał szereg zastrzeżeń odnoszących się do przedstawionych w analizach informacji – zarówno klinicznych, jak i ekonomicznych. Rekomendacja wydana w 2013 roku była pozytywna – wskazano potrzebę opracowania i wdrożenia instrumentu podziału ryzyka. Z dwóch pozostałych rekomendacji, jedna była pozytywna (francuski HAS), a rekomendacja szkockiej SMC negatywna (brak złożenia wniosku bezpośrednio do SMC).

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....

Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-4351-1/2014, 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, marzec 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

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..