



Votubia[®] (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiazdździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ.



LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<p>Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</p>		
<p>Autorzy analizy klinicznej</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>Stanowisko</p>	<p>Wkład pracy</p>
	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p>
	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p>
	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p>
<p>Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Novartis Poland Sp. z o. o. ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	7
STRESZCZENIE	9
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	16
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	16
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	16
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	17
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	18
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	20
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	21
2.6. SELEKCJA INFORMACJI.....	22
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH.....	22
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	24
2.9. SYNTEZA DANYCH.....	25
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	27
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	29
4.1. WSTĘP.....	29
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	30
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EWEROLIMUSU (PRODUKT LECZNICZY VOTUBIA®, TABLETKI) W LECZENIU PACJENTÓW Z GWIAŹDZIAKIEM PODWYŚCIÓŁKOWYM OLBRZYMIOKOMÓRKOWYM (ANG. SEGA) W PRZEBIEGU STWARDNIENIA GUZOWATEGO (ANG. TSC), KTÓRZY WYMAGAJĄ LECZENIA, ALE NIE KWALIFIKUJĄ SIĘ DO LECZENIA OPERACYJNEGO.....	32
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EWEROLIMUSU W LECZENIU PACJENTÓW Z GWIAŹDZIAKIEM PODWYŚCIÓŁKOWYM OLBRZYMIOKOMÓRKOWYM (ANG. SEGA) W PRZEBIEGU STWARDNIENIA GUZOWATEGO (ANG. TSC), KTÓRZY WYMAGAJĄ LECZENIA, ALE NIE KWALIFIKUJĄ SIĘ DO LECZENIA OPERACYJNEGO W PORÓWNANIU DO PLACEBO	32
5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ EWEROLIMUSU W LECZENIU PACJENTÓW Z GWIAŹDZIAKIEM PODWYŚCIÓŁKOWYM OLBRZYMIOKOMÓRKOWYM (ANG. SEGA) W PRZEBIEGU STWARDNIENIA GUZOWATEGO (ANG. TSC), KTÓRZY WYMAGAJĄ LECZENIA, ALE NIE KWALIFIKUJĄ SIĘ DO LECZENIA OPERACYJNEGO W PORÓWNANIU DO PLACEBO	37
5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA EWEROLIMUSU W LECZENIU PACJENTÓW Z GWIAŹDZIAKIEM PODWYŚCIÓŁKOWYM OLBRZYMIOKOMÓRKOWYM (ANG. SEGA) W PRZEBIEGU STWARDNIENIA GUZOWATEGO (ANG. TSC), KTÓRZY WYMAGAJĄ LECZENIA, ALE NIE KWALIFIKUJĄ SIĘ DO LECZENIA OPERACYJNEGO W PORÓWNANIU DO PLACEBO	50
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EWEROLIMUSU W LECZENIU PACJENTÓW Z GWIAŹDZIAKIEM PODWYŚCIÓŁKOWYM OLBRZYMIOKOMÓRKOWYM (ANG. SEGA) W PRZEBIEGU STWARDNIENIA GUZOWATEGO (ANG. TSC) [BADANIE REJESTRACYJNE BEZ GRUPY KONTROLNEJ]	67
5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ EWEROLIMUSU W LECZENIU PACJENTÓW Z GWIAŹDZIAKIEM PODWYŚCIÓŁKOWYM OLBRZYMIOKOMÓRKOWYM (ANG. SEGA) W PRZEBIEGU STWARDNIENIA GUZOWATEGO (ANG. TSC) [BADANIE REJESTRACYJNE BEZ GRUPY KONTROLNEJ].....	70

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA EWEROLIMUSU W LECZENIU PACJENTÓW Z GWIAZDZIAKIEM PODWYŚCIÓŁKOWYM OLBRYMIOKOMÓRKOWYM (ANG. SEGA) W PRZEBIEGU STWARDNIENIA GUZOWATEGO (ANG. TSC) [BADANIE REJESTRACYJNE BEZ GRUPY KONTROLNEJ].....	80
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	84
6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	84
6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	84
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	85
7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH.....	85
7.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA.....	92
7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA EWEROLIMUSU STOSOWANEGO W POPULACJI PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM GUZOWATYM.....	94
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE.....	94
8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	94
8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	95
9. DYSKUSJA.....	95
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ.....	106
11. WNIOSKI KOŃCOWE.....	109
12. BIBLIOGRAFIA.....	111
13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW.....	121
14. ANEKS.....	123
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	123
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	129
14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	130
14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	131
14.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	138
14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	138
14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	142
14.8. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD.....	145
14.9. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS.....	145
14.10. OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ.....	145
14.11. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE.....	146
14.12. TABELY POMOCNICZE.....	147

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACS	ang. <i>American Cancer Society</i> ; Amerykańskie Towarzystwo ds. Walki z Rakiem
AERS	ang. <i>Adverse Event Reporting System</i> ; System zgłaszania działań niepożądanych
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Cancer Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AST	Transaminaza asparaginianowa
Bd.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CTCEA	ang. <i>Common Criteria for Adverse Events</i> ; Klasyfikacja nasilenia działań niepożądanych
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EEG	Elektroencefalogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Medycyny Onkologicznej
EXIST-1	Akronim badania, w którym ewerolimus porównywano z placebo w randomizowanej, podwójnie zamaskowanej próbie klinicznej przeprowadzonej w populacji pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego
EXIST-2	Akronim badania dotyczącego zastosowaniu ewerolimusu w porównaniu z placebo u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym i naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki lub sporadyczną limfangioleiomiomatozą i naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki
FAS	ang. <i>Full Analysis Set</i> ; Populacja w badaniu o akronimie EXIST-1, definiowana jako wszyscy zrandomizowani do badania pacjenci
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FLAIR	ang. <i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i> ; Technika rezonansu magnetycznego z impulsem inwersji obliczonej na supresję sygnału z płynu
FSH	ang. <i>Follicle-Stimulating Hormone</i> ; Hormon folikulotropowy
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; System oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń badań klinicznych

HIV	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji Oceny Technologii Medycznych
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
L3/L4	Trzeci/czwarty odcinek lędźwiowej części kręgosłupa
LAM	ang. <i>Lymphangiomyomatosis</i> ; Naczyniakowatość limfatyczna (limfangioleiomiomatoza) rzadka choroba śródmiąższowa płuc
LH	ang. <i>Luteinizing Hormone</i> ; Hormon lutemizujący
LOCF	ang. <i>Last-Observation-Carried-Forward</i> ; Metoda polegająca na ekstrapolacji ostatniej obserwacji
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MeSH	ang. <i>Medical Subject Reading</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
mg	Miligram
ml	Mililitr
MRI	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
mTOR	ang. <i>Mammalian Target of Rapamycin</i> ; Ssaczy cel rapamycyny - kinaza białkowa treoninowo-serynowa
N	Liczebność grupy badanej/kontrolnej w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Dział amerykańskiej rządowej agencji <i>National Institutes of Health</i> , zajmujący się tematyką onkologiczną
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjska Agencja zajmująca się oceną kliniczną i farmakoekonomiczną technologii medycznych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; 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. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; 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. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne, badanie
PPS	ang. <i>Per-Protocol Set</i> ; 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)
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych
QoL	ang. <i>Quality of Life</i> ; Jakość życia
QOLCE	ang. <i>Health-Related Quality of Life in Childhood Epilepsy</i> ; Kwestionariusz jakości życia w padaczkę dziecięcą
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SEGA	ang. <i>Subependymal Giant Cell Astrocytoma</i> ; Gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy
SEN	ang. <i>Subependymal Nodules</i> ; Podwyściółkowe guzki okołokomorowe
TS Alliance	ang. <i>Tuberous Sclerosis Alliance</i> ; Amerykańskie Stowarzyszenie Chorych na Stwardnienie Guzowate
TSC	ang. <i>Tuberous Sclerosis Complex</i> ; Stwardnienie guzowate
TSC1	ang. <i>Tuberous Sclerosis Protein 1</i> ; Gen kodujący białko człowieka - hamartynę
TSC2	ang. <i>Tuberous Sclerosis Protein 2</i> ; Gen kodujący białko człowieka - tuberynę
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [150]
Porównanie	Prezentowanie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [150]
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego *Votubia*® (ewerolimus, tabletki) w porównaniu do braku leczenia przyczynowego/ podania placebo w terapii pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym [67] oraz przy uwzględnieniu kryteriów włączenia i wykluczenia z proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [188]).

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [148], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [149] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [150],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane oraz nierandomizowane (bez grupy kontrolnej) badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne) [184], a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE* [185]-[187],
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- 1 randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące ewerolimus z placebo w terapii pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego – badanie o akronimie *EXIST-1* [1]-[23],
- 1 nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej oceniające zastosowanie ewerolimusu w terapii pacjentów w wieku 3 lat i starszych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC) – badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej [24]-[49],
- 13 badań klinicznych o niższej wiarygodności - opisy przypadków/serii przypadków dotyczących stosowania ewerolimusu w analizowanej populacji [50], [51], [52], [53]-[54], [55]-[56], [57]-[58], [59]-[60], [61], [62], [63], [64], [65], [66] oraz opis dwóch przypadków odnalezionych w dokumencie dostarczonym przez Zamawiającego [47],
- referencje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa: ChPL [67], EPAR [68], raporty FDA [69]-[71], [72], [73], [74], Raporty *Health Canada* [75], [76] oraz inne dowody naukowe [77], [78], [79], [80],
- opracowania (badania) wtórne: 3 przeglądy systematyczne [81], [82], [83] oraz 2 raporty HTA [84], [85].

Wyniki:

Everolimus vs placebo

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1 opublikowane, randomizowane badanie kliniczne (badanie o akronimie EXIST-1) opisane w referencjach [1]-[23], na podstawie którego porównano bezpośrednio zastosowanie everolimusu względem placebo w terapii pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym [67] oraz przy uwzględnieniu kryteriów włączenia i wykluczenia z proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [188]). Przedstawiono wyniki z fazy głównej badania – podwójnie zamaskowanej oraz fazy otwartej, do której mogli przejść pacjenci z grupy placebo, u których wystąpiła udokumentowana progresja choroby. Dodatkowo założono również, że w przypadku wykazania przewagi everolimusu nad placebo zostanie uruchomiona dodatkowa, przedłużona faza badania; na chwilę obecną brak jednak dostępu do wyników z tej fazy [1]-[2]. Wyniki podane w referencjach [1]-[4] odnoszą się do okresu ekspozycji, którego mediana w grupie badanej wyniosła 41,9 tygodni, a w grupie kontrolnej 36,1 tygodni (mediana okresu obserwacji to 9,7 miesięcy – 42 tygodnie). W referencjach dotyczących subpopulacji pacjentów poniżej 3 roku życia przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wyniosła 35 miesięcy (zakres: 33-38 miesięcy) [23], 36 miesięcy [22] oraz 19 miesięcy (średnia) [21]. W zakresie profilu bezpieczeństwa przedstawiono również wyniki dla okresu obserwacji, który zakończył się w lipcu 2011 roku i dla którego mediana okresu leczenia w grupie everolimusu wyniosła 52 tygodnie, a w grupie placebo 47 tygodni [17]. Początkowa zastosowana dawka leku 4,5 mg/m² na dobę, dostosowywana do osiągnięcia stężenia leku we krwi w zakresie 5-15 ng/ml była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Votubia[®] (początkowa dawka everolimusu zależna od powierzchni ciała pacjenta wynosi od 2,5 do 7,5 mg/m² na dobę) [67].

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że podanie everolimusu w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem wystąpienia: odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmniejszenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w populacji ogólnej (populacja FAS i PPA), jak również w następujących subpopulacjach pacjentów: z mutacją *TSC2*, bez mutacji w obrębie *TSC*, niestosujących leków przeciwpadaczkowych, w populacji mężczyzn (wynik uzyskany przez Autorów niniejszego opracowania), kobiet, w populacji pacjentów w przedziale wiekowym 3-18 lat oraz ≥ 18 lat (według danych z referencji [19]); zmniejszenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego; zmniejszenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego o $\geq 50\%$, $\geq 30\%$ oraz powyżej 0% po 12, 24 i 48 tygodniach; częściowej oraz ogólnej 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; ogólnej odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian w zakresie naczyńiakomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym; odsetka pacjentów kontynuujących leczenie (w momencie zakończenia okresu obserwacji wynoszącego 9,7 miesiąca) [1]-[23],
- istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagą everolimusu nad placebo w zakresie: zmniejszenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w 12 i 24 tygodnie od rozpoczęcia terapii oraz zmniejszenia objętości podwyściółkowych guzków okołokomorowych w odniesieniu do wartości początkowej w 12, 24 i 48 tygodni od rozpoczęcia leczenia [1]-[23],
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem (mierzonym odsetkiem pacjentów u których raportowano analizowany punkt końcowy) wystąpienia: stabilizacji choroby; choroby postępującej (w ocenie centralnego komitetu), progresji gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego; zwiększenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego o $\geq 0\%$ oraz $\geq 10\%$ po 12, 24 i 48 tygodniach i $\geq 25\%$ po 12 i 24 tygodniach; stabilizacji w zakresie zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym; stabilizacji oraz progresji w zakresie naczyńiakomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym; rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia progresji choroby oraz w fazie podwójnie zamaskowanej [1]-[23],

- porównywalnym ($p > 0,05$) prawdopodobieństwem (mierzonym odsetkiem pacjentów u których raportowano analizowany punkt końcowy) wystąpienia: odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w subpopulacji pacjentów z mutacją *TSC1*, stosujących leki przeciwpadaczkowe, w subpopulacji mężczyzn (wynik uzyskany przez Autorów publikacji referencyjnych [1], [2]), chorych w wieku < 3 lat oraz ≥ 18 lat (należy podkreślić, iż w powyższych subpopulacjach liczebności poszczególnych grup były bardzo niskie – od kilku do kilkunastu pacjentów na grupę, co najprawdopodobniej wpłynęło na brak uzyskania istotności statystycznej pomiędzy grupami); wskaźnika kontroli choroby (dotyczącego zmian: objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego, nasilenia zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym oraz zmian w zakresie naczyńkomieśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym) [1]-[23],
- porównywalnym ryzykiem ($p > 0,05$) wystąpienia: pogorszenia w zakresie gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego oraz porównywalnym odsetkiem pacjentów, u których nie było możliwe przeprowadzenie oceny w zakresie: odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego, odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian skórnych oraz naczyńkomieśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym [1]-[23],
- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do: zmiany objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w 48 tygodni od rozpoczęcia badania, zmniejszenia objętości gwiaździaków podwyściółkowych mózgu w odniesieniu do wartości początkowej oraz w odniesieniu do 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) [1]-[23].

W zakresie profilu bezpieczeństwa, podanie ewerolimusu w porównaniu do placebo wiąże się z:

- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia: nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych według klasyfikacji układów i narządów oraz zmniejszenia poziomu fibrynogenu,
- o brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych - bez względu na stopień nasilenia (również w 3 lub 4 stopniu nasilenia, działań niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem w 3 lub 4 stopniu nasilenia, ciężkich działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem, działań niepożądanych wymagających redukcji dawki; następujących działań niepożądanych klasyfikowanych według układów i narządów: infekcje i choroby pasożytnicze, zaburzenia ogólne i zmiany chorobowe w miejscu podania, zaburzenia systemu nerwowego, zaburzenia układu oddechowego, w obrębie klatki piersiowej i śródpiersia, konieczności ponownego badania lekarskiego (ang. *investigations*), zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zranienia, zatrucia i komplikacje związane z leczeniem, zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego, zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi, zaburzenia ucha, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia nerek i dróg moczowych, zaburzenia ucha i błędnika, zaburzenia endokryjne; następujących działań niepożądanych bez względu na ich związek z zastosowanym leczeniem i bez względu na stopień nasilenia: zapalenie jamy ustnej, drgawki, gorączka, zapalenie nosogardzieli, wymioty, infekcja górnych dróg oddechowych, zmęczenie, kaszel, biegunka, wysypka, zapalenie oskrzeli, zapalenie ucha środkowego, zapalenie gardła, infekcja ucha, paciorkowcowe zapalenie gardła, trądzik, agresja, zapalenie płuc, obniżony poziom neutrofilii, ból głowy, zmniejszenie łaknienia, katar, zaparcia, nudności, bóle kończyn, wirusowe infekcje dróg oddechowych, podwyższony poziom cholesterolu we krwi, hipercholesterolemia, infekcje dróg oddechowych, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej we krwi, neutropenia, wirusowy nieżyt żołądka i jelit, nieżyt żołądka i jelit, zawroty głowy, ból brzuszny, krwawienie z nosa, drażliwość, podwyższenie poziomu lipoprotein o niskiej gęstości, bezsenność, ból jamy ustnej, brak miesiączki (dziewczęta w wieku ≥ 13 lat), infekcje ogółem; następujących działań niepożądanych bez względu na ich związek z zastosowanym leczeniem i w 3 lub 4 stopniu nasilenia: owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, drgawki, wymioty, infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie ucha środkowego, infekcja ucha, agresja, zapalenie płuc, obniżony poziom neutrofilii, wirusowe infekcje dróg oddechowych, neutropenia, wirusowy nieżyt żołądka i jelit, nieżyt żołądka i jelit; następujących działań niepożądanych podejrzewanych o

- związek z badanym lekiem (bez względu na stopień nasilenia): wzrost poziomu cholesterolu we krwi, hipercholesterolemia, zmęczenie, infekcje górnych dróg oddechowych, neutropenia, kaszel, drażliwość, podwyższenie poziomu lipoprotein o niskiej gęstości, spadek poziomu neutrofilii, zapalenie płuc, gorączka; następujących hematologicznych działań niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia): obniżenie bezwzględnej liczby neutrofilii, zmniejszenie całkowitej liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby płytek krwi, obniżenie bezwzględnej liczby limfocytów; następujących biochemicznych działań niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia): wzrost poziomu trójglicerydów, wzrost poziomu alkalicznej fosfatazy w osoczu, zmniejszenie poziomu glukozy, wzrost poziomu wapnia, zmniejszenie poziomu fosforanów (fosfor nieorganiczny), zmniejszenie poziomu potasu, wzrost poziomu glukozy, podniesienie poziomu kreatyniny, podniesienie poziomu magnezu, obniżenie poziomu wapnia, obniżenie poziomu sodu, podniesienie poziomu sodu, podniesienie poziomu całkowitej bilirubiny, obniżenie poziomu magnezu, podniesienie poziomu potasu; następujących klinicznie istotnych działań niepożądanych (bez względu na ich związek z zastosowanym leczeniem): infekcje i choroby pasożytnicze, wysypka i podobne działania, krwotoki, brak miesiączki, reakcje nadwrażliwości (reakcje anafilaktyczne), nieinfekcyjne zapalenie płuc, zdarzenia nerkowe; następujących ciężkich działań niepożądanych podejrzanych o związek z badanym lekiem: drgawki, gorączka, zapalenie oskrzeli, nieżyt żołądka i jelit, wirusowy nieżyt żołądka i jelit, zapalenie płuc, stan padaczkowy, infekcje górnych dróg oddechowych, ból brzucha, zakażenie adenowirusem, pobudzenie, odoskrzelowe zapalenie płuc, odwodnienie, infekcja z gorączką, zakażenie przewodu pokarmowego, napady typu *grand mal*, nadwrażliwość, zapalenie ucha środkowego, wirusowe infekcje dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych; następujące działania niepożądane wymagające modyfikacji dawki leku lub czasowego przerwania leczenia: owrzodzenie jamy ustnej, gorączka, zapalenie płuc, neutropenia, zapalenie oskrzeli, nieżyt żołądka i jelit, wirusowy nieżyt żołądka i jelit, zapalenie nosogardzieli, infekcje górnych dróg oddechowych, wzrost poziomu alkalicznej fosfatazy w osoczu, zapalenie gardła; następujące działania niepożądane wymagające zastosowania dodatkowej terapii: zapalenie jamy ustnej, gorączka, zapalenie nosogardzieli, drgawki, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie ucha środkowego, infekcje ucha, angina, kaszel, zapalenie gardła, trądzik, zapalenie płuc, wysypka, zapalenie dróg oddechowych, katar, biegunka, zaparcia, wirusowe zapalenie dróg oddechowych,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia: działań niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem - bez względu na stopień nasilenia, działań niepożądanych wymagających zastosowania dodatkowej terapii, klinicznie istotnych działań niepożądanych, klinicznie istotnych działań niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem, działań niepożądanych wymagających redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia, działań niepożądanych wymagających czasowego przerwania leczenia; następujących działań niepożądanych klasyfikowanych według układów i narządów: choroby układu pokarmowego, choroby skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia psychiczne, choroby układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej; następujących działań niepożądanych bez względu na ich związek z zastosowanym leczeniem: owrzodzenie jamy ustnej; następujących działań niepożądanych podejrzewanych o związek z badanym lekiem (bez względu na stopień nasilenia): zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej; następujących hematologicznych działań niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia): przedłużony czas częściowej tromboplastyny, obniżenie poziomu hemoglobiny; następujących biochemicznych działań niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia): wzrost poziomu całkowitego cholesterolu, zmniejszenie poziomu wodorowęglanów, wzrost poziomu AST, wzrost poziomu ALT oraz następujących klinicznie istotnych działań niepożądanych (bez względu na ich związek z zastosowanym leczeniem): działania niepożądane ogółem, zapalenie jamy ustnej/owrzodzenie jamy, cytopenia; zapalenia jamy ustnej wymagającego modyfikacji dawki leku lub czasowego przerwania leczenia oraz owrzodzenia jamy ustnej wymagającego zastosowania dodatkowej terapii [1]-[23].

W fazie otwartej, głównej części badania EXIST-1, u 2 z 5 pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie ewerolimusem. U 3 pozostałych pacjentów raportowano stabilizację choroby (oznaczającą redukcję zmian nowotworowych o $\geq 40\%$ względem wartości początkowej). U żadnego z pacjentów uczestniczących w tej fazie badania nie obserwowano pogorszenia w zakresie wodogłowia.

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Profil bezpieczeństwa ewerolimusu w leczeniu chorych poniżej 3 lat z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego, nie różnił się od obserwowanego w populacji ogólnej pacjentów; obserwowano jednak wysoki odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych (100%) [23]. Najczęściej raportowanymi w tej subpopulacji pacjentów działaniami niepożądanymi były: aftowe zapalenia jamy ustnej, infekcje górnych dróg oddechowych, wysypka i zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych [22].

Ewerolimus (badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1 opublikowane, nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej (badanie rejestracyjne) opisane w referencjach [24]-[49], oceniające zastosowanie ewerolimusu w terapii pacjentów w wieku 3 lat i starszych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC). Wyniki podane w referencjach [24]-[39], [49] dotyczyły fazy głównej badania (trwającej 6 miesięcy), referencje [40]-[47], [49] fazy przedłużonej badania, do której mogli przejść pacjenci jeżeli w fazie głównej wystąpiła u nich redukcja guza. Mediana okresu obserwacji w fazie głównej badania wyniosła 21,5 miesiąca [24]-[39], [49], a w fazie przedłużonej 34,2 miesiąca [40]-[47], [49], przedstawiono również wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wyniosła 45,7 miesiąca [47]. Początkowo zastosowana dawka leku ewerolimus wyniosła 3,5 mg/m² na dobę, dostosowywana do osiągnięcia stężenia leku we krwi w zakresie 5-15 ng/ml była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego *Votubia*® (początkowa dawka ewerolimusu zależna od powierzchni ciała pacjenta wynosi od 2,5 do 7,5 mg/m² na dobę) [67].

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że podanie ewerolimusu prowadzi do:

- istotnej statystycznie ($p < 0,05$) redukcji objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego względem wartości początkowej (w okresie do 36 miesięcy obserwacji, w ocenie niezależnego ośrodka referencyjnego wynik ten był istotny statystycznie po 6, 12, 24 (na podstawie danych z referencji [24] oraz po 36 miesiącach) [24]-[49],
- istotnego statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenia częstości napadów padaczkowych po 6 miesiącach terapii względem wartości początkowej oraz zmniejszenia odsetka chorych, u których występował co najmniej jeden napad padaczkowy na dobę po 12 miesiącach leczenia ewerolimusem, względem wartości z początku badania [26], (w 36 miesiącu terapii ewerolimusem raportowano zmniejszenie o 34,2% odsetka pacjentów, u których nie wystąpił napad padaczkowy przez okres ponad 6 miesięcy od ostatniego napadu padaczkowego mierzony przed okresem początkowym lub ostatniej wizyty oraz redukcję odsetka chorych z ≥ 1 napadem padaczkowym na dzień o 22,4% względem wartości początkowej),
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic względem wartości początkowej w zakresie: zmniejszenia objętości guzów korowych i podkorowych oraz podwyściółkowych guzków okołokomorowych w okresie od 3 do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia ewerolimusem, jak również w zakresie jakości życia chorych, odsetka pacjentów z napadami padaczkowymi występującymi każdego dnia po 6 i 24 miesiącach leczenia, odsetka pacjentów którzy nie raportowali napadów padaczkowych od czasu poprzedniej wizyty [26], [40].

W badaniu rejestracyjnym, w okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 34,2 miesiąca, 89% pacjentów kontynuowało terapię. U 75% pacjentów leczonych ewerolimusem obserwowano ponad 30% zmniejszenie objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego. Ponad 30% redukcja pierwotnego gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego utrzymywała się przez okres, którego mediana wyniosła 23,8 miesiąca (zakres: 0-39,4). Redukcja objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego utrzymywała się na podobnym poziomie w okresie do ponad 4 lat obserwacji (mediana 45,7 miesiąca). Nie udało się oszacować mediany czasu do progresji gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego, z powodu zbyt małej liczby przypadków progresji w badaniu. U żadnego z pacjentów uczestniczących w badaniu nie obserwowano pojawienia się nowych zmian nowotworowych związanych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym, pogorszenia wodogłowia czy nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, jak również żaden chory nie wymagał zastosowania zabiegu chirurgicznego lub innej formy terapii gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego. Również w

długim okresie obserwacji (mediana 45,7 miesiąca) – przedłużona faza badania, żaden z pacjentów nie wymagał zabiegu chirurgicznego lub innej formy leczenia gwiaździka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego lub wodogłowia.

W badaniu rejestracyjnym, do najczęściej raportowanych działań niepożądanych 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, jednak większość obserwowanych w badaniu działań miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Podczas obydwu faz badania raportowano niewielką liczbę działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w 3 stopniu nasilenia oraz brak działań niepożądanych w stopniu 4 i 5. Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem stopnia 3 należały: zapalenie jamy ustnej i neutropenia. Działania niepożądane 3 stopnia ustępowały po zmniejszeniu dawki leku, czasowym zaprzestaniu jego stosowania lub zastosowaniu dodatkowych leków. W badaniu nie obserwowano działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, jak również zgonów. W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 45,7 miesiąca, profil bezpieczeństwa ewerolimusu był korzystny i nie odbiegał od raportowanego dla wcześniejszych okresów obserwacji, nie ujawniły się też nowe, nieprzewidziane działania niepożądane [46], [47].

Badania o niższej wiarygodności (opisy przypadków/serii przypadków):

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo ewerolimusu stosowanego w terapii gwiaździka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego występującego w przebiegu stwardnienia guzowatego [47], [50]-[66]. Zastosowanie ewerolimusu stanowi alternatywę dla leczenia chirurgicznego pacjentów z gwiaździkiem podwysięłkowym olbrzymiokomórkowym zwłaszcza u tych chorych, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego, a dodatkową zaletę stosowanej terapii stanowi redukcja napadów padaczkowych w przypadku odpornej na standardowe leczenie padaczki [50]-[66].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [67]-[80] wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa ewerolimusu w populacji pacjentów ze stwardnieniem guzowatym. Do najczęstszych działań niepożądanych towarzyszących terapii ewerolimusem należą: zapalenie jamy ustnej, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego oraz gorączka [69], [70], [71], [76]. Należy podkreślić, iż raportowane działania niepożądane towarzyszące terapii ewerolimusem są w większości przypadków łatwe w leczeniu i w większości przypadków nie stanowią zagrożenia dla życia pacjentów.

Opracowania (badania) wtórne:

Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych opierają się na wynikach badania o akronimie EXIST-1 oraz badania rejestracyjnego i wskazują, iż uzyskane wyniki dotyczące redukcji objętości gwiaździka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego w wyniku zastosowania ewerolimusu przekładają się na korzyści kliniczne dla pacjentów, do których należy między innymi brak objawów wodogłowia i nadciśnienia wewnątrzczaszkowego [81]-[85].

Wnioski z analizy klinicznej:

Podsumowując, ewerolimus stanowi skuteczną i dobrze tolerowaną strategię terapeutyczną w populacji pacjentów z gwiaździkiem podwysięłkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego. Należy podkreślić, iż w populacji chorych, u których nie jest możliwe przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego SEGA, jest to jedyna dostępna forma leczenia. Zastosowanie ewerolimusu prowadzi nie tylko do istotnego statystycznie względem placebo zmniejszenia objętości gwiaździka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego, ale również przyczynia się do poprawy w zakresie innych objawów stwardnienia guzowatego, do których należą: napady padaczkowe, naczyniakomięśniakotłuszczaki zlokalizowane w nerkach czy zmiany skórne. Zmniejszenie objętości gwiaździka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego przekłada się na korzyści

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



kliniczne związane ze zmniejszeniem objawów wodogłowia mogącego stanowić przyczynę zgonu w analizowanej populacji. Ważnym podkreślenia jest fakt, iż oceniana terapia jest stosowana głównie w populacji dzieci i młodzieży, ze względu na charakter schorzenia rozpoznawanego zazwyczaj już we wczesnym dzieciństwie.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Votubia® (ewerolimus, tabletki) w porównaniu do braku leczenia przyczynowego/ podania placebo w terapii pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym [67] oraz przy uwzględnieniu kryteriów włączenia i wykluczenia z proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [188]).

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [148], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [149] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [150].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),

- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [148] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy, opracowania HTA czy analizy zbiorcze dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (K.F., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 11.04.-04.02.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 04.02.2014). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań

opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (K.F., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

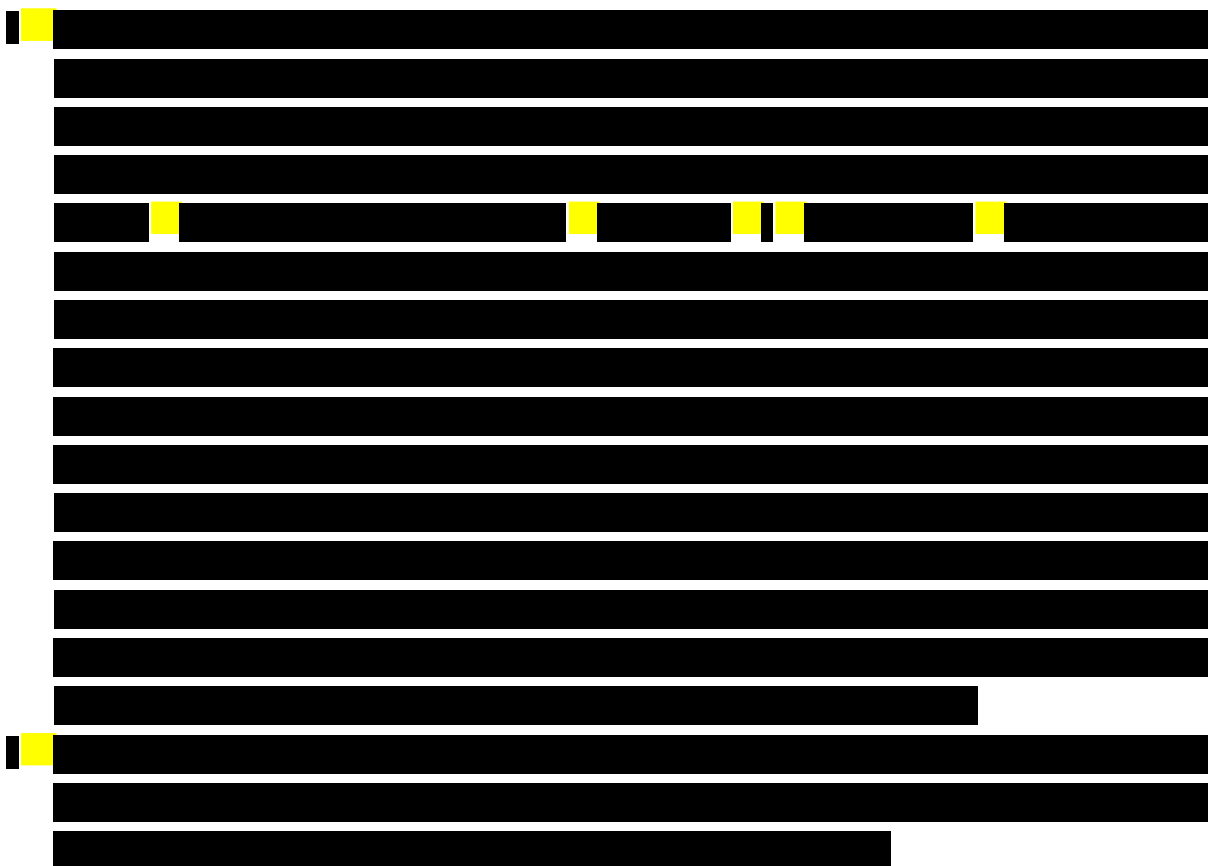
W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 11.04.-04.02.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 04.02.2014). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*): stanowią chorzy z gwiazdździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym [67] oraz przy uwzględnieniu kryteriów włączenia i wykluczenia z proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [188]),
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stanowi stosowanie produktu leczniczego Votubia® (ewerolimus, tabletki),
- (C) komparator/ technologia opcjonalna (ang. *comparison*) - brak leczenia przyczynowego/ podanie placebo (ostatecznie przy wyszukaniu nie zastosowano ograniczeń odnośnie komparatora – przeprowadzono szerokie przeszukiwanie),



Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,

- badania, w których populację docelową stanowili chorzy z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), 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*.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (K.F., N.W.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji

lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTM [148].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5) [184], w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów, zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Skala *Jadad* umożliwia uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania) [185], [186], [187].

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez trzech analityków (K.F., J.K., N.W.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie niegorszy (ang. *non-inferiority*).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,

- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami,
- dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*): wartość hazardu względnego (HR) wraz z podaniem przedziału ufności (95% CI) lub informacje umożliwiające określenie hazardu względnego (oczekiwana liczba zdarzeń w grupach, obserwowana liczba zdarzeń w grupach i poziom istotności statystycznej różnicy między grupami lub obserwowana liczba zdarzeń w grupach, mediana czasu do zdarzenia i całkowita liczebność grupy).

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [152].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR/MD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatora oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnego sposobu postępowania (komparatora) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [151].

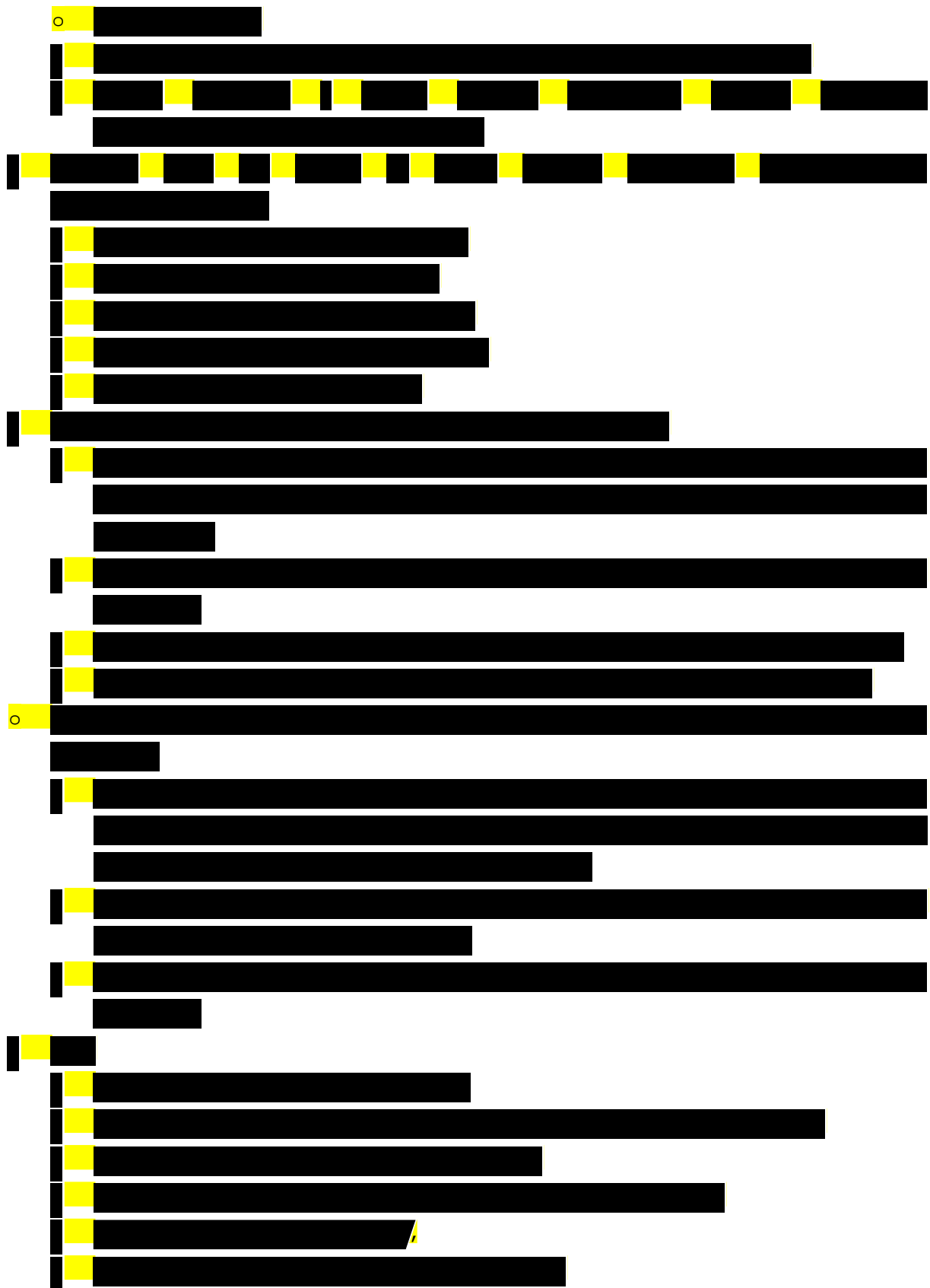
Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

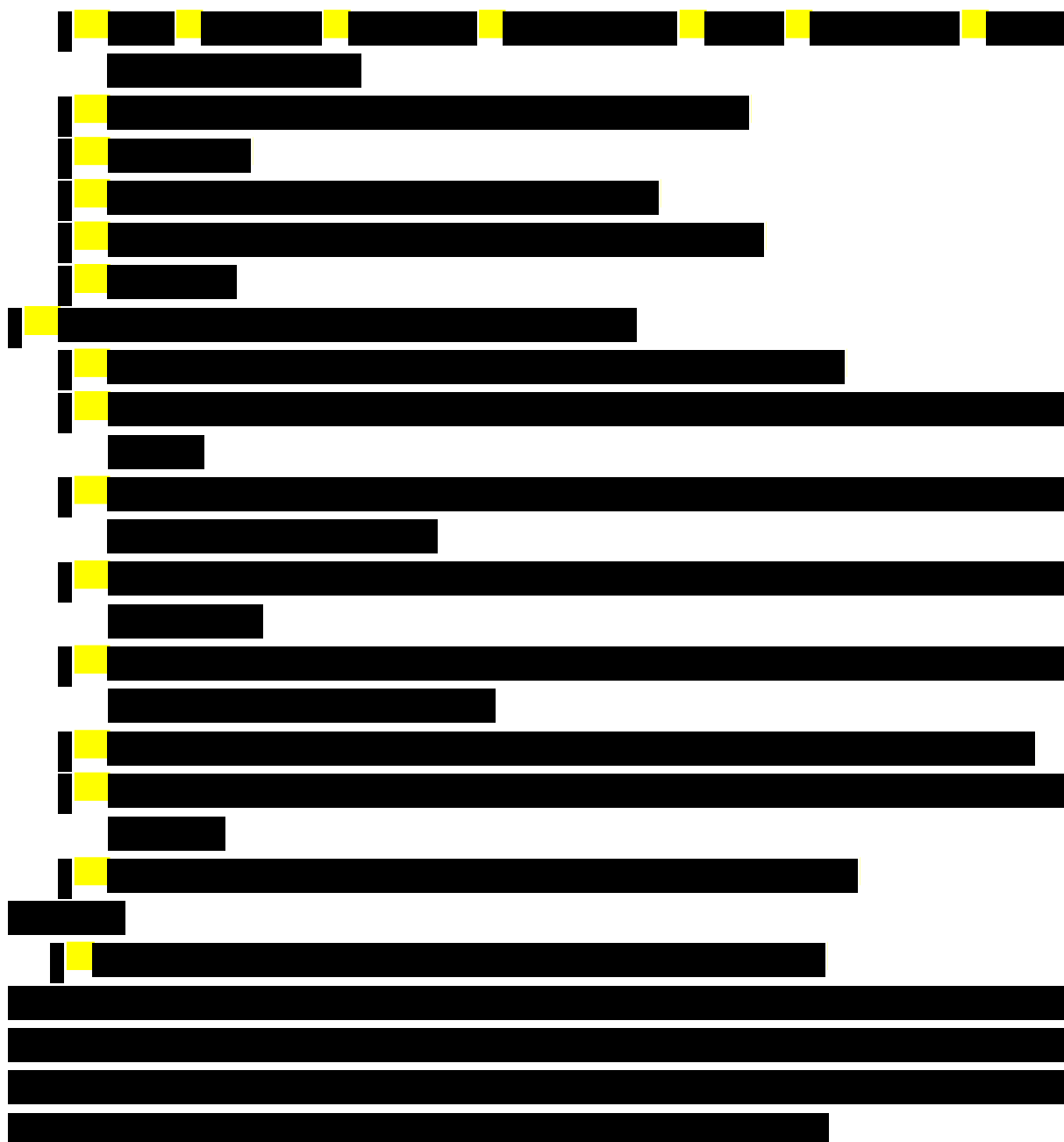
(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią chorzy z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Warto podkreślić, że populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem z Charakterystyki Produktu Leczniczego *Votubia*® [67] oraz spełnia kryteria włączenia i wykluczenia w ramach programu lekowego NFZ proponowanego przez Wnioskodawcę [188] (szczegółowe omówienie tych kryteriów zostało przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [151]).

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie produktu leczniczego *Votubia*® (ewerolimus, tabletki).

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi brak leczenia przyczynowego/ podanie placebo.

(O) [Redacted text block]





4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (K.F., N.W.), a ekstrakcja danych przez trzech analityków (K.F., J.K., N.W.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby P.K.

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów w wieku 3 lat i starszych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

Populacja	Rodzaj badania	Porównanie	Referencja
Pierwotne badania kliniczne			
Chorzy z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego	Randomizowane badanie kliniczne (badanie o akronimie EXIST-1)	Ewerolimus vs placebo – porównanie bezpośrednie	[1]-[23]
Chorzy z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC)	Badanie rejestracyjne – bez grupy kontrolnej	Ewerolimus	[24]-[49]
	Opisy przypadków/ serii przypadków	Ewerolimus	[50], [51], [52], [53]-[54], [55]-[56], [57]-[58], [59]-[60], [61], [62], [63], [64], [65], [66] oraz opis dwóch przypadków w dokumencie dostarczonym przez Zamawiającego [47]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Chorzy ze stwardnieniem guzowatym	EMA (ChPL, EPAR)	Ewerolimus	[67], [68]
	Raporty FDA		[69]-[71], [72], [73], [74]
	Raporty <i>Health Canada</i>		[75], [76]
	Inne dowody naukowe (opis przypadku i opracowanie wtórne)		[77], [78], [79], [80]
Opracowania (badania) wtórne			
Chorzy z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC)	Przeglądy systematyczne	Ewerolimus, rapamycyna	[81], [82], [83]
	Raporty HTA		[84], [85]

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EWEROLIMUSU (PRODUKT LECZNICZY VOTUBIA®, TABLETKI) W LECZENIU PACJENTÓW Z GWIAŹDZIAKIEM PODWYŚCIÓŁKOWYM OLBRZYMIOKOMÓRKOWYM (ANG. SEGA) W PRZEBIEGU STWARDNIENIA GUZOWATEGO (ANG. TSC), KTÓRZY WYMAGAJĄ LECZENIA, ALE NIE KWALIFIKUJĄ SIĘ DO LECZENIA OPERACYJNEGO

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EWEROLIMUSU W LECZENIU PACJENTÓW Z GWIAŹDZIAKIEM PODWYŚCIÓŁKOWYM OLBRZYMIOKOMÓRKOWYM (ANG. SEGA) W PRZEBIEGU STWARDNIENIA GUZOWATEGO (ANG. TSC), KTÓRZY WYMAGAJĄ LECZENIA, ALE NIE KWALIFIKUJĄ SIĘ DO LECZENIA OPERACYJNEGO W PORÓWNANIU DO PLACEBO

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno, opublikowane, randomizowane badanie kliniczne III fazy dotyczące oceny efektywności klinicznej ewerolimusu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego – badanie o akronimie EXIST-1 opisane w 23 referencjach pierwotnych [1]-[23] (2 publikacje pełnotekstowe [1], [23]; 1 raport z badania dostarczony przez Zamawiającego [2]; 2 publikacje stanowiące dane z rejestru [protokoły + wstępne wyniki] [3], [20]; 15 abstraktów konferencyjnych [5], [7]-[17], [19], [21]-[22]; dwie prezentacje multimedialne [4], [6] oraz jedna posterowa [18]). Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa abstraktów konferencyjnych, danych z rejestrów badań klinicznych czy prezentacji ustnych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej opisującej pierwotne wyniki badania o akronimie EXIST-1 [1], uzupełniając je o dane nieuwzględnione w tej publikacji a przedstawione w raporcie z badania dostarczonego przez Zamawiającego [2], protokole opublikowanym na stronach sponsora badania [3] oraz wynikach opisanych w prezentacji multimedialnej [4]. Analizę uzupełniono również o wyniki zaprezentowane w publikacji pełnotekstowej [23] oraz abstrakcie konferencyjnym [22], dla subpopulacji pacjentów poniżej 3 roku życia (nie uwzględniono wyników przedstawionych w referencji [21], ponieważ dotyczyły krótszego okresu obserwacji niż w publikacji [23] – odpowiednio 19 miesięcy [21], 35 miesięcy [23] i 36 miesięcy [22]). Przedstawiono również dane dotyczące analizy efektywności ewerolimusu w analizowanej populacji w zależności od wieku pacjentów opisane w referencjach [17], [19]. W niniejszym raporcie nie uwzględniono wyników z referencji [18] ponieważ dotyczyły oceny parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych ewerolimusu na podstawie wyników badania o akronimie EXIST-1.

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Wyniki opisane w pozostałych referencjach pokrywały się z wynikami zaprezentowanymi w referencjach [1]-[4], dodatkowo przedstawiono jeszcze wyniki z referencji [16], nieuwzględnione w referencjach pełnotekstowych, dla których jednak Autorzy nie podali okresu obserwacji.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie EXIST-1, włączonym do niniejszej analizy klinicznej oraz jego subanalizie.

Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie EXIST-1 i jego subanalizie, włączonych do niniejszej analizy klinicznej.

Punkt końcowy	Badanie o akronimie EXIST-1 (populacja ogólna) [1]-[20]	Subanaliza badania o akronimie EXIST-1 (pacjenci poniżej 3 roku życia) [21]-[23]
Skuteczność kliniczna		
Czas do wystąpienia progresji gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (czas od daty randomizacji do momentu pierwszej udokumentowanej przez Niezależny Centralny Komitet SEGA progresji choroby)	+	-
Odpowiedź na leczenie dotycząca zmian objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (redukcja o co najmniej 50% w porównaniu do wartości początkowej objętości wszystkich gwiaździaków podwyściółkowych olbrzymiokomórkowych oraz brak wzrostu guzów innego typu, brak nowych guzów o średnicy większej niż 1 cm, brak nowego przypadku wodogłowia lub pogorszenia się objawów wodogłowia już istniejącego)	+ główny punkt końcowy badania	+
Odpowiedź na leczenie w zależności od mutacji w genach <i>TSC1</i> i <i>TSC2</i> (odpowiedź na leczenie w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych na podstawie mutacji w genach <i>TSC1</i> i <i>TSC2</i>)	+	-
Całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie (nie podano definicji)	+	
Stabilizacja choroby (nie podano definicji)	+	+
Choroba postępująca (nie podano definicji)	+	+
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (nie podano definicji)	+	-
Pogorszenie w zakresie gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (definiowane jak wzrost o >25% od wartości najmniejszej, ale bez dodatkowych warunków zwiększenia objętości guza względem wartości początkowych)	+	-
Czas do wystąpienia pogorszenia choroby (definiowany jako czas od randomizacji do daty pierwszego udokumentowanego pogorszenia gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego)	+	-
Progresja gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (definiowana jako wystąpienie jednego lub więcej z następujących kryteriów: wzrost objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego względem wartości początkowej o $\geq 25\%$ od wartości najniższej, jednoznaczne pogorszenie docelowych gwiaździaków podwyściółkowych olbrzymiokomórkowych, pojawienie się nowych guzów o średnicy większej niż 1 cm, pojawienie się nowego przypadku wodogłowia lub pogorszenia się objawów wodogłowia już istniejącego ocenianego m. in. na podstawie jakościowej dynamiki przepływu mózgowo-rdzeniowego)	+	-

5.1. Analiza efektywności klinicznej ewerolimusu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego w porównaniu do placebo



Punkt końcowy	Badanie o akronimie EXIST-1 (populacja ogólna) [1]-[20]	Subanaliza badania o akronimie EXIST-1 (pacjenci poniżej 3 roku życia) [21]-[23]
Wskaźnik kontroli choroby (całkowita odpowiedź na leczenie + częściowa odpowiedź na leczenie + stabilizacja choroby; obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych)	+	+
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego o $\geq 50\%$, $\geq 30\%$ oraz $>0\%$	+	-
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło powiększenie objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego o $\geq 0\%$, $\geq 10\%$ oraz $\geq 25\%$	+	-
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	+	-
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (definiowany jako czas od randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie)	+	-
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (definiowany jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do pierwszej udokumentowanej progresji choroby)	+	-
Odpowiedź na leczenie dotycząca nasilenia zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym (oceniana jedynie w populacji pacjentów z co najmniej jedną zmianą skórną w momencie randomizacji; oceny dokonywano w skali ang. <i>Physician's Global Assessment of Clinical Condition</i>)	+	-
Całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie w zakresie nasilenia zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym (nie podano definicji)	+	-
Stabilizacja choroby w zakresie nasilenia zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym (nie podano definicji)	+	-
Choroba postępująca w zakresie nasilenia zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym (nie podano definicji)	+	-
Wskaźnik kontroli choroby w zakresie nasilenia zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym (całkowita odpowiedź na leczenie + częściowa odpowiedź na leczenie + stabilizacja choroby; obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych)	+	-
Częstotliwość występowania zmian skórnych	-	-
Redukcja zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym	-	-
Odpowiedź na leczenie dotycząca zmian w zakresie naczyńiakomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym (definiowana jako zmniejszenie objętości naczyńiakomięśniakotłuszczaków o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości początkowej, gdzie objętość naczyńiakomięśniakotłuszczaków stanowiła sumę objętości wszystkich naczyńiakomięśniakotłuszczaków zidentyfikowanych przy początkowym pomiarze, brak nowych naczyńiakomięśniakotłuszczaków o średnicy ≥ 1 cm, brak zwiększenia objętości nerek o ponad 20% względem wartości najniższej, brak krwawienia związanego z naczyńiakomięśniakotłuszczakiem stopnia ≥ 2)	+	-
Całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie dotycząca zmian w zakresie naczyńiakomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym	-	-
Stabilizacja choroby dotycząca zmian w zakresie naczyńiakomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym (nie podano definicji)	+	-
Choroba postępująca dotycząca zmian w zakresie naczyńiakomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym (nie podano definicji)	+	-
Wskaźnik kontroli choroby dotyczący zmian w zakresie naczyńiakomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym (odpowiedź na leczenie + stabilizacja choroby; obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych)	+	-

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Badanie o akronimie EXIST-1 (populacja ogólna) [1]-[20]	Subanaliza badania o akronimie EXIST-1 (pacjenci poniżej 3 roku życia) [21]-[23]
Redukcja zmian w zakresie naczyń i komórek tłuszczowych związanych ze stwardnieniem guzowatym	-	-
Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie (w momencie zakończenia okresu obserwacji wynoszącego 9,7 miesiąca)	+	-
Rezygnacja z udziału w badaniu (w fazie podwójnie zamaskowanej oraz z powodu progresji choroby)	+	-
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu progresji choroby	+	-
Zmiana częstości napadów padaczkowych (bezwzględna zmiana częstości napadów padaczkowych po 24 tygodniach leczenia względem wartości początkowej, mierzona za pomocą 24-godzinnego elektroencefalogramu video)	+	+
Zmiana objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (mierzona sumą objętości w odniesieniu do wartości początkowej)	+	-
Zmiana objętości gwiaździaków podwyściółkowych olbrzymiokomórkowych w mózgu w odniesieniu do wartości początkowej (nie podano definicji)	+	-
Zmiana objętości podwyściółkowych guzków okołokomorowych w odniesieniu do wartości początkowej (nie podano definicji; podwyściółkowe guzki okołokomorowe mogą ulegać transformacji w gwiaździaki podwyściółkowe olbrzymiokomórkowe)	+	-
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia	+ (nie wystąpiła)	-
Częstotliwość wykonywania zabiegów chirurgicznych	-	-
Odsetek pacjentów, u których konieczne było przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego pomimo zastosowanego leczenia (nie podano definicji)	+	-
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły komplikacje/ powikłania zagrażające życiu	-	-
Ryzyko zgonu (nie podano definicji)	+ (nie raportowano)	-
Czas do utraty z badania (niepowodzenia w leczeniu)	-	-
Czas do utraty z badania z powodu braku skuteczności leczenia	-	-
Jakość życia (ang. <i>Quality of life</i> , QoL)	-	-
Profil bezpieczeństwa oceniany według <i>National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), wersja 3.0.</i>		
Poszczególne działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne)	+	+
Poszczególne działania niepożądane – bez względu na stopień nasilenia, w 3 lub 4 stopniu nasilenia	+	-
Poszczególne działania niepożądane związane/ podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem (ogółem, ciężkie, poważne)	+	-
Poszczególne działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z udziału w badaniu, czasowego przerwania leczenia, redukcji dawki lub zastosowania dodatkowej terapii	+	-
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych	+	+
Ryzyko zgonu z powodu działań niepożądanych (ogółem oraz związanych z zastosowanym leczeniem)	+ (nie raportowano)	-
Konieczność zmniejszenia/ modyfikacji dawki leku lub przerwania leczenia w związku z wystąpieniem działań niepożądanych	+	+
Konieczność hospitalizacji z powodu określonych działań niepożądanych	-	-
Czas do utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych	-	-

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu.

Omówienie znaczenia i konsekwencji klinicznych powyższych punktów końcowych analizowanych w niniejszym raporcie zostało szczegółowo przedstawione w Tabeli 14 w Analizie Problemu Decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [151].

W badaniu o akronimie EXIST-1 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. Pacjentów analizowano zgodnie z zastosowanym leczeniem i warstwą, do której zostali przydzieleni podczas randomizacji. W populacji FAS oceniano zarówno skuteczność kliniczną zastosowanego leczenia, jak również cechy demograficzne i charakterystykę początkową pacjentów podczas fazy podwójnie zamaskowanej badania o akronimie EXIST-1. Populacja FAS obejmowała 78 pacjentów w grupie ewerolimusu (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 gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego) przedstawiono również dla populacji PPS (ang. *Per-Protocol Set*). Populacja PPS (N=75 w grupie ewerolimusu 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). Ocena skuteczności leczenia przeprowadzono w grupie chorych, u których zanotowano najlepszą odpowiedź na leczenie, stabilizację choroby lub chorobę postępującą. W zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa SS (ang. *Safety Set*), definiowanej jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku w fazie podwójnie zamaskowanej badania, i u których przeprowadzono wiarygodną ocenę bezpieczeństwa po rozpoczęciu badania (N=78 w grupie ewerolimusu i N=39 w grupie placebo). W populacji bezpieczeństwa pacjentów analizowano zgodnie z przyjmowanym leczeniem w fazie podwójnie zamaskowanej badania. 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. W tej fazie badania analizowaną populację stanowili pacjenci, którzy w fazie otwartej otrzymali co najmniej jedną dawkę ewerolimusu, i u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa (N=5) [2]. Autorzy referencji [2] podkreślają, że z uwagi na niewielką liczbę pacjentów biorących udział w otwartej fazie badania, zamieszczony został wykaz danych zgromadzonych w toku otwartej fazy badania; wyjątek stanowi główne podsumowanie profilu bezpieczeństwa (w zakresie działań niepożądanych i parametrów laboratoryjnych). 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 [2]. 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 [1]-[2].

Początkowo zastosowana dawka leku ewerolimus 4,5 mg/m² na dobę, dostosowywana do osiągnięcia stężenia leku we krwi w zakresie 5-15 ng/ml była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego *Votubia*® (początkowa dawka ewerolimusu zależna od powierzchni ciała pacjenta wynosi od 2,5 do 7,5 mg/m² na dobę) [67]. Faza główna badania (podwójnie zamaskowana) obejmowała okres od rozpoczęcia próby klinicznej do chwili, kiedy ostatni chory ukończył 6-miesięczny okres leczenia. W referencjach [1]-[4] przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wyniosła 9,7 miesiąca tj. 42 tygodnie (zbieranie wyników zakończono w marcu 2011 roku; w grupie badanej mediana ekspozycji na ewerolimus wyniosła 41,9 tygodni [zakres: 24,0-78,9]; w grupie kontrolnej mediana ekspozycji na placebo wyniosła 36,1 tygodni [zakres: 13,9-79,7]). W fazie otwartej głównej części badania okres ekspozycji na ewerolimus mieścił się w zakresie 90 do 377 dni [2]. W referencjach dotyczących subpopulacji pacjentów poniżej 3 roku życia przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wyniosła 35 miesięcy (zakres: 33-38 miesięcy) [23], 36 miesięcy [22] oraz 19 miesięcy (średnia) [21]. W zakresie profilu bezpieczeństwa przedstawiono również wyniki dla okresu obserwacji, który zakończył się w lipcu 2011 roku i dla którego mediana okresu leczenia w grupie ewerolimusu wyniosła 52 tygodnie, a w grupie placebo 47 tygodni [17].

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ EWEROLIMUSU W LECZENIU PACJENTÓW Z GWIAŹDZIAKIEM PODWYŚCIÓŁKOWYM OLBRZYMIOKOMÓRKOWYM (ANG. SEGA) W PRZEBIEGU STWARDNIENIA GUZOWATEGO (ANG. TSC), KTÓRZY WYMAGAJĄ LECZENIA, ALE NIE KWALIFIKUJĄ SIĘ DO LECZENIA OPERACYJNEGO W PORÓWNANIU DO PLACEBO

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono przede wszystkim na podstawie: publikacji pełnotekstowej do badania o akronimie EXIST-1 [1], materiałów dostarczonych przez Zamawiającego [2], protokołu opublikowanego na stronach sponsora badania [3], wyników opisanych w prezentacji multimedialnej [4] oraz abstrakcie konferencyjnym [19] dla okresu ekspozycji, którego mediana w grupie badanej (ewerolimus) wyniosła 41,9 tygodni, a w grupie kontrolnej (placebo) 36,1 tygodni; okres obserwacji wyniósł medianę 9,7 miesięcy-42 tygodnie. Dodatkowo, w przypadku danych dotyczących subanalizy wyników z badania o akronimie EXIST-1 (dotyczących pacjentów w wieku

5.1. Analiza efektywności klinicznej ewerolimusu w leczeniu pacjentów z gwiazdździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego w porównaniu do placebo



poniżej 3 lat) skorzystano z danych opisanych w referencji [23], dla okresu obserwacji wynoszącego 35 miesięcy (mediana) i 36 miesięcy [22].

Faza główna badania – podwójnie zamaskowana - populacja ogólna pacjentów uczestnicząca w badaniu o akronimie EXIST-1

Tabela 3. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) ewerolimusu względem placebo w leczeniu chorych z gwiazdździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego; badanie o akronimie EXIST-1.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ewerolimus mediana [95% CI] N=78	Grupa kontrolna placebo mediana [95% CI] N=39	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas do progresji gwiazdździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego	[1]-[4]	nie osiągnięto NA	nie osiągnięto NA	nie oceniano# [NA; NA]	0,0002
6-miesięczny wskaźnik czasu do wystąpienia progresji choroby	[1]-[3]	estymator: 100% [NA; NA]	estymator: 85,7% [68,8; 93,8]	Bd.	Bd.
12-miesięczny wskaźnik czasu do wystąpienia progresji choroby	[3]	estymator: 100% [NA; NA]	nie osiągnięto [NA; NA]	Bd.	Bd.
Czas do wystąpienia pogorszenia choroby	[2]	nie osiągnięto	nie osiągnięto	nie oceniano	nie oceniano
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (miesiące)**	[2]	2,99 [2,79; 5,36]	nie oceniano	nie oceniano	nie oceniano
Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ewerolimus zakres (dni) N=78	Grupa kontrolna placebo zakres (dni) N=39	HR [95% CI]	Wartość p
Czas trwania odpowiedzi na leczenie**	[2]	(63+; 255+)	nie oceniano	nie oceniano	nie oceniano

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. Mediana podawana w miesiącach. **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). *Wyniki podane w publikacji referencyjnej. #nie podano wartości HR, ze względu na fakt, iż wszystkie obserwowane przypadki progresji gwiazdździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego wystąpiły w grupie kontrolnej. **ocena czasu trwania odpowiedzi na leczenie i czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie dotyczyła tylko pacjentów w grupie badanej, u których raportowano odpowiedź na leczenie. Bd. – brak danych. NA-nie oszacowano.

Mediana czasu do wystąpienia progresji gwiazdździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego nie została osiągnięta w żadnej z grup, wszystkie przypadki progresji wystąpiły w grupie placebo (patrz tabela poniżej). Oszacowany 6-miesięczny wskaźnik przeżycia bez progresji gwiazdździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego wynosił 100% w grupie badanej i 85,7% w grupie kontrolnej [1], [2], [3], podczas gdy 12-miesięczny wskaźnik przeżycia bez progresji SEGA w grupie ewerolimusu wynosił 100%, w grupie placebo nie został oszacowany [3]. Nie osiągnięto również mediany czasu do wystąpienia pogorszenia choroby w żadnej z analizowanych grup. Mediana czasu do

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie badanej wynosiła 2,99 miesiąca, podczas gdy zakres czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosił od 63+ do 255+ dni.

Tabela 4. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu względem placebo w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego; badanie o akronimie EXIST-1.

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana ewerolimus n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR/RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie (dotycząca zmian objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiomórkowego)	populacja FAS [główny punkt końcowy badania]	[1]-[4]	27/78 (35)	0/39 (0)	Peto OR=6,91 [2,79; 17,15]	p <0,05 p<0,0001**	3 [3; 5]
	populacja PPS	[1]	27/75 (36)	0/38 (0)	Peto OR=7,11 [2,86; 17,70]	p <0,05 p<0,0001**	3 [3; 4]
	pacjenci bez mutacji w obrębie TSC	[1]	5/11 (45)	0/7 (0)	Peto OR=8,50 [1,09; 66,42]	p <0,05	3 [2; 43]
	pacjenci z mutacją w obrębie TSC1	[1]-[2]	5/10 (50)	0/3 (0)	Peto OR=7,03 [0,55; 89,83]	p >0,05	-
	pacjenci z mutacją w obrębie TSC2	[1]-[2]	16/55 (29)	0/29 (0)	Peto OR=6,45 [2,07; 20,14]	p <0,05	4 [3; 7]
	pacjenci stosujący leki przeciwpadaczkowe	[1]-[2], [4]	4/15 (27)	0/7 (0)	Peto OR=5,54 [0,57; 53,72]	p >0,05 p>0,05^	-
	pacjenci niestosujący leków przeciwpadaczkowych	[1]-[2], [4]	23/63 (37)	0/32 (0)	Peto OR=7,16 [2,67; 19,23]	p <0,05 p<0,05^	3 [3; 5]
	mężczyźni	[1]-[2], [4]	12/49 (24)	0/18 (0)	Peto OR=5,16 [1,27; 20,89]	p <0,05 p>0,05^	5 [3; 18]
	kobiety	[1]-[2], [4]	15/29 (52)	0/21 (0)	Peto OR=11,18 [3,32; 37,60]	p <0,05 p<0,05^	2 [2; 3]
	pacjenci w wieku < 3 lat	[1]-[2], [4], [19]	3/13 (23)	0/7 (0)	Peto OR=5,58 [0,45; 68,55]	p >0,05 p>0,05^	-
	pacjenci w wieku 3-18 lat	[1]-[2], [4]	21/55 (38)	0/26 (0)	Peto OR=7,13 [2,47; 20,52]	p <0,05 p<0,05^	3 [2; 5]
		[19]	22*/55 (40)	0*/26 (0)	Peto OR=7,37 [2,60; 20,89]	p <0,05	3 [2; 4]
	pacjenci w wieku ≥18 lat	[1]-[2], [4]	3/10 (30)	0*/6 (0)	Peto OR=6,34 [0,51; 78,02]	p >0,05 p>0,05^	-

5.1. Analiza efektywności klinicznej ewerolimusu w leczeniu pacjentów z gwiazdździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego w porównaniu do placebo



Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana ewerolimus n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR/RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
			5*/10 (50)	0*/6 (0)	Peto OR=8,86 [1,07; 73,41]	p <0,05	2 [2; 52]
Wskaźnik kontroli choroby (dotyczący zmian objętości gwiazdździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego)		-	76/78 (97)*	36/39 (92)*	RB=1,06 [0,97; 1,23]	p >0,05	-
Stabilizacja choroby		[2], [3]	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)	Peto OR=0,05 [0,004; 0,53]	p<0,05	13 [5; 38]
Brak możliwości oceny			2/78 (3)	0/39 (0)	Peto OR=4,54 [0,24; 86,99]	p>0,05	-
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości gwiazdździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego		[4]	76/76 (100)	26/39 (67)	RB=1,50 [1,25; 1,95]	p<0,05	3 [3; 5]
Pogorszenie w zakresie gwiazdździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego		[2]	7/78 (9)	8/38 (21)	RR=0,43 [0,17; 1,06]	p>0,05	-
Progresja gwiazdździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego		[1]-[4]	0/78 (0)	6/39 (15,4)	Peto OR=0,04 [0,01; 0,25]	p<0,05	7 [4; 14]
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości gwiazdździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego o ≥50%	po 12 tygodniach	[2]	22/74 (30)	0/39 (0)	Peto OR=6,55 [2,47; 17,37]	p<0,05	4 [3; 6]
	po 24 tygodniach	[1]-[2]	31/74 (42)	1/34 (3)	RB=14,24 [2,74; 81,44]	p<0,05	3 [2; 5]
	po 48 tygodniach	[2]	14/32 (44)	0/14 (0)	Peto OR=7,55 [1,96; 29,12]	p<0,05	3 [2; 6]
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości gwiazdździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego o ≥30%	po 12 tygodniach	[2]	54/74 (73)	3/39 (8)	RB=9,49 [3,55; 27,73]	p<0,05	2 [2; 3]
	po 24 tygodniach	[1]-[2]	58/74 (78)	5/34 (15)	RB=5,33 [2,57; 12,24]	p<0,05	2 [2; 3]
	po 48 tygodniach		26/32 (81)	2/14 (14)	RB=5,69 [1,99; 20,43]	p<0,05	2 [2; 3]
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości gwiazdździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego o > 0%	po 12 tygodniach	[2]	71/74 (96)	18/39 (46)	RB=2,08 [1,55; 3,05]	p<0,05	2 [2; 3]
	po 24 tygodniach		71/74 (96)	17/34 (50)	RB=1,92 [1,45; 2,82]	p<0,05	3 [2; 4]
	po 48 tygodniach		31/32 (97)	9/14 (64)	RB=1,51 [1,14; 2,51]	p<0,05	4 [2; 10]
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło powiększenie objętości gwiazdździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego o	po 12 tygodniach		3/74 (4)	21/39 (54)	RR=0,08 [0,03; 0,22]	p<0,05	2 [2; 3]
	po 24 tygodniach		3/74 (4)	17/34 (50)	RR=0,08 [0,03; 0,24]	p<0,05	3 [2; 4]

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana ewerolimus n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR/RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*	
≥ 0%	po 48 tygodniach		1/32 (3)	5/14 (36)	RR=0,09 [0,01; 0,51]	p<0,05	2 [2; 10]	
	Odsetek pacjentów, u których nastąpiło powiększenie objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego o ≥ 10%	po 12 tygodniach		1/74 (1)	11/39 (28)	RR=0,05 [0,01; 0,27]	p<0,05	4 [3; 7]
		po 24 tygodniach		1/74 (1)	8/34 (24)	RR=0,06 [0,01; 0,34]	p<0,05	5 [3; 10]
		po 48 tygodniach		0/32 (0)	3/14 (21)	Peto OR=0,03 [0,003; 0,40]	p<0,05	5 [3; 14]
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło powiększenie objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego o ≥ 25%	po 12 tygodniach		0/74 (0)	3/39 (8)	Peto OR=0,05 [0,005; 0,58]	p<0,05	13 [5; 41]	
	po 24 tygodniach		0/74 (0)	2/34 (6)	Peto OR=0,04 [0,002; 0,81]	p<0,05	17 [6; 143]	
	po 48 tygodniach		0/32 (0)	0/14 (0)	-	-	-	
Odpowiedź na leczenie (dotycząca nasilenia zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym)	ogółem	[2]-[4]	30/72 (42)	4/38 (11)	RB=3,96 [1,64; 10,33]	p<0,05 0,0004**	4 [3; 8]	
	całkowita odpowiedź na leczenie	[2]	0/72 (0)	0/38 (0)	-	-	-	
	częściowa odpowiedź na leczenie	[1]-[4]	30/72 (42)	4/38 (11)	RB=3,96 [1,64; 10,33]	p<0,05 0,0004**	4 [3; 8]	
	stabilizacja		42/72 (58)	33/38 (87)	RR=0,67 [0,53; 0,85]	p<0,05	2 [2; 3]	
	choroba postępująca	[2], [3]	0/72 (0)	0/38 (0)	-	-	-	
	brak możliwości oceny		0/72 (0)	1/38 (3)	Peto OR=0,06 [0,001; 3,41]	p>0,05	-	
	pacjenci w wieku < 3 lat		2/12 (17)*	0/7 (0)*	Peto OR=5,35 [0,28; 102,81]	p>0,05	-	
	pacjenci w wieku 3-18 lat	[19]	31/51 (61)*	4/25 (16)*	RB=3,80 [1,68; 9,70]	p<0,05	3 [2; 5]	
	pacjenci w wieku ≥ 18 lat		5/9 (56)*	0/6 (0)*	Peto OR=10,31 [1,24; 85,66]	p<0,05	2 [2; 16]	
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	-		
Odpowiedź na leczenie (dotycząca zmian w zakresie naczyńkiomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym)	ogółem	[2], [4]	16/30 (53)	0/14 (0)	RB=9,51 [2,58; 35,02]	p<0,05	2 [2; 4]	
	stabilizacja		9/30 (30)	10/14 (71)	RR=0,42 [0,22; 0,80]	p<0,05	3 [2; 11]	
	choroba postępująca	[2], [3]	0/30 (0)	3/14 (21)	Peto OR=0,04 [0,003; 0,40]	p<0,05	5 [3; 14]	

5.1. Analiza efektywności klinicznej ewerolimusu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego w porównaniu do placebo



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ewerolimus n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR/RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
				0,45]		
brak możliwości oceny		5/30 (17)	1/14 (7)	RR=2,33 [0,42; 14,59]	p>0,05	-
Wskaźnik kontroli choroby (dotyczący zmian w zakresie naczyńiakiomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym)	-	25/30 (71)	10/14 (71)*	RR=1,17 [0,85; 1,87]	p>0,05	-
Odsetek pacjentów, u których konieczne było przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego pomimo zastosowanego leczenia	[2]	0/78 (0)	0/39 (0)	-	-	-
Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie (w momencie zakończenia okresu obserwacji wynoszącego 9,7 miesiąca)	[1], [3]	76/78 (97)	31/39 (79)	RB=1,23 [1,08; 1,51]	p<0,05	6 [3; 15]
Rezygnacja z udziału w badaniu (faza podwójnie zamaskowana)		2/78 (3)	8/39 (21)	RR=0,12 [0,03; 0,49]	p<0,05	6 [3; 15]
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu progresji choroby	[2]-[3]	0/78 (0)	6/39 (15)	Peto OR=0,04 [0,01; 0,25]	p<0,05	7 [4; 14]

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. *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). **wartości podane w publikacjach referencyjnych. ^oszacowano na podstawie wartości przedziałów ufności podanych w publikacjach referencyjnych.

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 mężczyzn (wynik uzyskany przez Autorów niniejszego opracowania), kobiet, w populacji pacjentów w przedziale wiekowym 3-18 lat oraz ≥18 lat (według danych z referencji [19]),
 - zmniejszenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego, zmniejszenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego o ≥50%, ≥30% oraz powyżej 0% 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,
 - ogólnej odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian w zakresie naczyńiakiomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym,
 - kontynuacji leczenia (w momencie zakończenia okresu obserwacji wynoszącego 9,7 miesiąca),
- istotnym statystycznie (p<0,05) zmniejszeniem ryzyka:
 - stabilizacji choroby,

- choroby postępującej,
- progresji gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego,
- zwiększenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego o $\geq 0\%$ oraz $\geq 10\%$ po 12, 24 i 48 tygodniach i $\geq 25\%$ po 12 i 24 tygodniach,
- stabilizacji w zakresie zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym,
- stabilizacji oraz choroby postępującej w zakresie naczyńiakomięśniakotłuszczaków 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:
 - odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w subpopulacji pacjentów z: mutacją w obrębie *TSC1*, stosujących leki przeciwpadaczkowe (wynik uzyskany przez Autorów analizy), w subpopulacji mężczyzn (wynik uzyskany przez Autorów publikacji referencyjnych [1], [2]), chorych w wieku < 3 lat oraz ≥ 18 lat – według referencji [1]-[2], [4] (należy podkreślić, iż w powyższych subpopulacjach liczebności poszczególnych grup były bardzo niskie – od kilku do kilkunastu pacjentów na grupę, co najprawdopodobniej wpłynęło na brak uzyskania istotności statystycznej pomiędzy grupami),
 - wskaźnika kontroli choroby (dotyczącego zmian: objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego, nasilenia zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym oraz zmian w zakresie naczyńiakomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym),
 - pogorszenia w zakresie gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego,
 - odsetka pacjentów, u których nie było możliwe przeprowadzenie oceny w zakresie: odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego, odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian skórnych (w populacji ogólnej i w subpopulacji pacjentów < 3 roku życia) oraz naczyńiakomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym.

W żadnej z analizowanych w badaniu o akronimie EXIST-1 grup nie obserwowano: zwiększenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego o $\geq 25\%$ po 48 tygodniach, całkowitej odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym, postępu choroby dotyczącego zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym oraz konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego pomimo zastosowanego leczenia.

Podsumowując, zastosowanie ewerolimusu w terapii gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego, w porównaniu do placebo prowadzi do

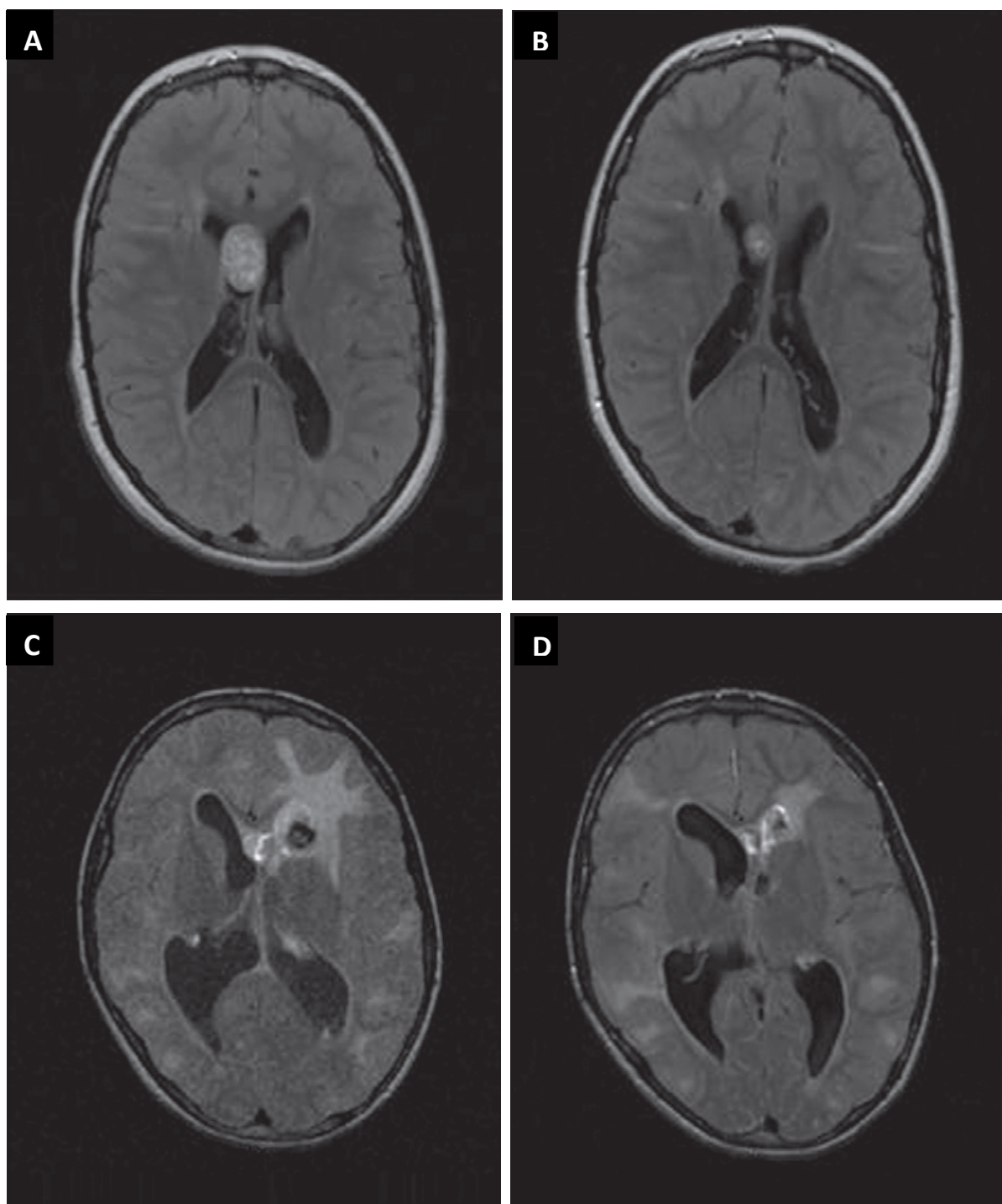
zmniejszenia nie tylko objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego, ale również zmniejszenia towarzyszących stwardnieniu guzowatemu naczyniakomięśniakotłuszczaków i zmian skórnych, przyczyniając się tym samym do zmniejszenia ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu.

Obliczone parametry NNT wskazują, że w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 9,7 miesiąca (mediana ekspozycji na ewerolimus w grupie badanej 41,9 tygodni, a mediana ekspozycji na placebo w grupie kontrolnej 36,1 tygodni), w populacji pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego zastosowanie ewerolimusu zamiast placebo u:

- 2 pacjentów wiąże się z: uzyskaniem odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego u jednego chorego w subpopulacji kobiet oraz pacjentów w wieku ≥ 18 lat; uzyskaniem zmniejszenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego u jednego chorego o $\geq 30\%$ po 12, 24 i 48 tygodniach; uzyskaniem zmniejszenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego u jednego chorego o $>0\%$ po 12 tygodniach; uniknięciem ryzyka powiększenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego u jednego chorego o $\geq 0\%$ po 12 i 48 tygodniach; uniknięciem ryzyka wystąpienia stabilizacji dotyczącej zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym u jednego chorego; uzyskaniem odpowiedzi na leczenie ogółem dotyczącej zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym w subpopulacji pacjentów w wieku ≥ 18 lat u jednego chorego; uzyskaniem odpowiedzi na leczenie oraz odpowiedzi na leczenie ogółem dotyczącej zmian w zakresie naczyniakomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym u jednego chorego;
- 3 pacjentów wiąże się z: uzyskaniem odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego u jednego chorego w populacji: ogólnej (populacja FAS i PPS), jak również w subpopulacjach pacjentów: bez mutacji w obrębie *TSC*, niestosujących leków przeciwpadaczkowych oraz w subpopulacji pacjentów w przedziale wiekowym 3-18 lat; uzyskaniem zmniejszenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego u jednego chorego o $\geq 50\%$ po 24 i 48 tygodniach; uzyskaniem zmniejszenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego u jednego chorego o $>0\%$ po 24 tygodniach; uniknięciem ryzyka powiększenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego u jednego chorego o $\geq 0\%$ po 24 tygodniach; uzyskaniem odpowiedzi na leczenie ogółem dotyczącej zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym w subpopulacji pacjentów w wieku 3-18 lat u jednego chorego; uniknięciem ryzyka wystąpienia stabilizacji dotyczącej zmian w zakresie naczyniakomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym u jednego chorego;

- 4 pacjentów wiąże się z: uzyskaniem odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego u jednego chorego w subpopulacji z pacjentów z mutacją w *TSC2*; uniknięciem ryzyka wystąpienia stabilizacji choroby u jednego chorego; uzyskaniem zmniejszenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego u jednego chorego o $\geq 50\%$ po 12 tygodniach; uzyskaniem zmniejszenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego u jednego chorego o $>0\%$ po 48 tygodniach; uniknięciem ryzyka powiększenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego u jednego chorego o $\geq 10\%$ po 12 tygodniach; uzyskaniem odpowiedzi na leczenie ogółem oraz częściowej odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z: uzyskaniem odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego u jednego chorego w subpopulacji mężczyzn; uniknięciem ryzyka powiększenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego u jednego chorego o $\geq 10\%$ po 24 i 48 tygodniach; uniknięciem ryzyka wystąpienia progresji dotyczącej zmian w zakresie naczyńiakiomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym u jednego chorego;
- 6 pacjentów wiąże się z: kontynuacją leczenia w momencie zakończenia okresu obserwacji wynoszącego 9,7 miesiąca u jednego chorego; uniknięciem ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu w czasie fazy podwójnie zamaskowanej badania u jednego chorego,
- 7 pacjentów wiąże się z uniknięciem ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu progresji choroby u jednego chorego,
- 13 pacjentów wiąże się z: uniknięciem ryzyka progresji choroby u jednego chorego; uniknięciem ryzyka powiększenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego u jednego chorego o $\geq 25\%$ po 12 tygodniach,
- 17 pacjentów wiąże się z uniknięciem ryzyka powiększenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego u jednego chorego o $\geq 25\%$ po 24 tygodniach.

Na poniższym schemacie przedstawiono zmniejszenie objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego po 12-tygodniowej terapii ewerolimusem u dwóch przykładowych pacjentów uczestniczących w badaniu EXIST-1 [1].



Schemat 1. Wzmocniony kontrastowo osiowy obraz MRI gwiazdździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego u dwóch pacjentów przed (panel A i C) oraz po (panel B i D) 12 tygodniach terapii ewerolimusem, wykonany z użyciem metody FLAIR (technika rezonansu magnetycznego z impulsem inwersji obliczonej na supresję sygnału z płynu, ang. *Fluid Attenuated Inversion Recovery*).

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 5. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) ewerolimusu względem placebo w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego; badanie o akronimie EXIST-1.

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana ewerolimus średnia±SD	Grupa kontrolna placebo średnia±SD	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana częstości napadów padaczkowych (wszyscy pacjenci)#		[2]-[3]	-1,24±6,12 N=78	-0,24±5,70 N=39	-1,00 [-3,30; 1,30]	p>0,05
Zmiana objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (cm ³)	po 12 tygodniach	[2]	-1,32±2,59 N=74	0,04±0,28 N=39	-1,36 [-2,18; -0,54]	p<0,05
	po 24 tygodniach		-1,38±2,57 N=74	0,01±0,23 N=34	-1,39 [-2,26; -0,52]	p<0,05
	po 48 tygodniach		-1,66±3,74 N=32	-0,18±0,37 N=14	-1,48 [-3,46; 0,50]	p>0,05
Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana ewerolimus średnia±SD	Grupa kontrolna placebo średnia±SD	MD [95% CI]*	Wartość p*
Procentowa zmiana objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego [%]	po 12 tygodniach	[4]	-3,1±18,90 N=76	2,2±14,40 N=37	-5,30 [-12,2; 1,60]	p>0,05
	po 24 tygodniach		-6,0±23,10 N=76	1,0±25,00 N=31	-7,00 [-16,88; 2,88]	p>0,05
	po 48 tygodniach		-3,3±29,00 N=34	-5,8±27,20 N=13	2,50 [-15,73; 20,73]	p>0,05
Zmiana objętości podwyściółkowych guzków okołokomorowych [%]	po 12 tygodniach	[4]	-19,9±24,00 N=31	9,6±15,10 N=12	-29,50 [-44,14; -14,86]	p<0,05
	po 24 tygodniach		-25,4±36,40 N=29	10,7±18,20 N=10	-36,10 [-59,76; -12,44]	p<0,05
	po 48 tygodniach		-30,1±28,40 N=13	2,3±15,00 N=6	-32,40 [-56,79; -8,01]	p<0,05
Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana ewerolimus mediana [CI 95%]	Grupa kontrolna placebo mediana [CI 95%]	MD [95% CI]	Wartość p
Zmiana częstości napadów padaczkowych (wszyscy pacjenci) [częstotliwość&]		[4]	0,00 [0,00; 0,00] N=78	0,00 [0,00; 0,00] N=39	Bd.	p=0,2004**
Zmiana częstości napadów padaczkowych (pacjenci, u których raportowano napady padaczkowe w momencie rozpoczęcia badania) [częstotliwość&]			-2,92 [-4,00; -1,00] N=24	-4,06 [-10,89; 5,78] N=11	Bd.	p=0,299**

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. *obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. #zastosowano metodę LOCF (ang. Last Observation Carried Forward). 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 publikacjach referencyjnych. Bd. - brak danych. & - częstotliwość mierzona podczas 24-godzinnego zapisu EEG.

5.1. Analiza efektywności klinicznej ewerolimusu w leczeniu pacjentów z gwiazdźnikiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego w porównaniu do placebo



Tabela 6. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) ewerolimusu względem placebo w leczeniu chorych z gwiazdźnikiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego; badanie o akronimie EXIST-1.

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana ewerolimus mediana [CI 95%]	Grupa kontrolna placebo mediana [CI 95%]	MD [95% CI]	Wartość p
Zmiana objętości podwyściółkowych guzków okołokomorowych [%]	po 12 tygodniach	[16]	-25,9 [-63,9; 37,0] N=78	-13,5 [-36,1; 13,4] N=39	Bd.#	Bd.#
	po 24 tygodniach		-35,4 [-79,0; 121,9] N=78	-12,4 [-45,4; 16,1] N=39		
	po 48 tygodniach		-35,3 [-79,9; 23,8] N=78	6,6 [-19,4; 17,4] N=39		
Zmiana objętości guzów (ang. <i>tuber</i>) [%]	po 12 tygodniach		-2,4 [-68,1; 59,1] N=78	1,9 [-32,6; 45,3] N=39		
	po 24 tygodniach		-5,5 [-67,5; 46,6] N=78	-2,7 [-41,8; 85,2] N=39		
	po 48 tygodniach		0,07 [-72,3; 59,9] N=78	-8,7 [-46,9; 37,3] N=39		

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: nie podano. Bd. - brak danych. # brak możliwości przeprowadzenia obliczeń ze względu na brak podania wartości średnich oraz SD.

Wyniki przeprowadzonych analiz wykazały istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę ewerolimusu nad placebo w zakresie zmniejszenia objętości gwiaździaka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego w 12 i 24 tygodnie od rozpoczęcia terapii oraz zmniejszenie objętości podwysięłkowych guzków okołokomorowych w odniesieniu do wartości początkowej w 12, 24 i 48 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nie obserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do zmiany objętości gwiaździaka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego w 48 tygodni od rozpoczęcia badania, procentowej zmiany objętości gwiaździaka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego w odniesieniu do wartości początkowej (po 12, 24 oraz 48 tygodniach) oraz w odniesieniu do 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). Autorzy referencji [16] podali, iż wyniki badania o akronimie EXIST-1 wskazują na trend w kierunku zmniejszenia objętości podwysięłkowych guzków okołokomorowych oraz niewielkie zmiany w zakresie zmniejszenia objętości guzów (ang. *tuber*). Analiza statystyczna w zakresie tego punktu końcowego była niemożliwa do przeprowadzenia przez autorów niniejszego opracowania ze względu na brak podania wartości średnich i odchyłeń standardowych dla powyższych punktów końcowych.

Faza główna badania – otwarta – populacja ogólna pacjentów uczestnicząca w badaniu o akronimie EXIST-1

W otwartej fazie głównej badania, 5 pacjentów początkowo przyjmujących placebo przeszło na terapię ewerolimusem; u 2 z nich uzyskano odpowiedź na leczenie ewerolimusem. Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla tych pacjentów wynosił odpowiednio 182+ oraz 114+ dni, przed uzyskaniem odpowiedzi na leczenie chorzy przyjmowali ewerolimus przez odpowiednio 161 oraz 85 dni. U trzech pozostałych pacjentów raportowano stabilizację choroby (oznaczającą redukcję zmian nowotworowych o $\geq 40\%$ względem wartości początkowej). U żadnego z pacjentów nie obserwowano pogorszenia w zakresie wodogłowia.

Faza główna badania - podwójnie zamaskowana – subpopulacja pacjentów w wieku < 3 lat uczestnicząca w badaniu o akronimie EXIST-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.

5.1. Analiza efektywności klinicznej everolimusu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego w porównaniu do placebo



Tabela 7. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) everolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego; badanie o akronimie EXIST-1, subpopulacja pacjentów w wieku poniżej 3 lat.

Punkt końcowy	Grupa badana everolimus 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 everolimus 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; obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W analizowanej subpopulacji, u jednego z chorych z poważną, oporną na leczenie padaczką uzyskano całkowity i stały zanik napadów padaczkowych wskutek zastosowania everolimusu, 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 everolimusem, 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 [22], [22].

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA EWEROLIMUSU W LECZENIU PACJENTÓW Z GWIAŹDZIAKIEM PODWYŚCIÓŁKOWYM OLBRZYMIOKOMÓRKOWYM (ANG. SEGA) W PRZEBIEGU STWARDNIENIA GUZOWATEGO (ANG. TSC), KTÓRZY WYMAGAJĄ LECZENIA, ALE NIE KWALIFIKUJĄ SIĘ DO LECZENIA OPERACYJNEGO W PORÓWNANIU DO PLACEBO

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowej do badania o akronimie EXIST-1 [1], materiałów dostarczonych przez Zamawiającego [2], protokołu opublikowanego na stronach sponsora badania [3] oraz wynikach opisanych w prezentacji multimedialnej [4] dla okresu obserwacji 9,7 miesięcy – 42 tygodnie (mediana ekspozycji na everolimus w grupie badanej 41,9 tygodni, a mediana ekspozycji na placebo w grupie kontrolnej 36,1 tygodni). Dodatkowo, w przypadku danych dotyczących subanalizy wyników z badania o akronimie EXIST-1 (dotyczących pacjentów w wieku poniżej 3 lat) skorzystano z danych opisanych w referencji [23], dla okresu obserwacji wynoszącego 35 miesięcy (mediana) lub 36 miesięcy [22].

Przedstawiono również wyniki dla okresu obserwacji, który zakończył się w lipcu 2011 roku i dla którego mediana okresu leczenia w grupie ewerolimus wyniosła 52 tygodnie a w grupie placebo 47 tygodni [17].

Faza główna badania – podwójnie zamaskowana – populacja ogólna pacjentów uczestnicząca w badaniu o akronimie EXIST-1

Tabela 8. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu względem placebo w leczeniu chorych z gwiazdziakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego; badanie o akronimie EXIST-1.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ewerolimus n (%) N=78	Grupa kontrolna placebo n (%) N=39	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek działania niepożądane - bez względu na stopień nasilenia##	[1]-[4]	75 (96)	35 (90)	RR=1,07 [0,97; 1,26]	p>0,05	-
Jakiegokolwiek działania niepożądane – 3 lub 4 stopień nasilenia	[1]- [3]	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	[2]-[4]	65 (83)	17 (44)	RR=1,91 [1,38; 2,87]	p<0,05	NNH=3 [2; 5]
Działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem – 3 lub 4 stopień nasilenia	[2]-[3]	13 (17)	3 (8)	RR=2,17 [0,72; 6,87]	p>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane	[2]-[3]	15 (19)	3 (8)	RR=2,50 [0,85; 7,82]	p>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem	[2]- [4]	4 (5)	0 (0)	Peto OR=4,66 [0,57; 38,32]	p>0,05	-
Działania niepożądane wymagające zastosowania dodatkowej terapii&	[2]-[3]	73 (94)	31 (80)	RR=1,18 [1,02; 1,46]	p<0,05	NNH=8 [4; 54]
Klinicznie istotne działania niepożądane~	[2]-[3]	73 (94)	29 (74)	RR=1,26 [1,07; 1,60]	p<0,05	NNH=6 [3; 17]
Klinicznie istotne działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem	[2]-[3]	61 (78)	11 (28)	RR=2,77 [1,75; 4,78]	p<0,05	NNH=2 [2; 4]
Działania niepożądane wymagające redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia	[1]-[3]	38 (49)	4 (10)	RR=4,75 [1,99; 12,28]	p<0,05	NNH=3 [2; 5]
Działania niepożądane wymagające czasowego przerwania leczenia	[2]	33 (42)	4 (10)	RR=4,12 [1,71; 10,73]	p<0,05	NNH=4 [3; 7]
Działania niepożądane wymagające redukcji dawki	[2]	4 (5)	0 (0)	Peto OR=4,66 [0,57; 38,32]	p>0,05	-
Działania niepożądane klasyfikowane według układów i narządów						

5.1. Analiza efektywności klinicznej ewerolimusu w leczeniu pacjentów z gwiazdzikiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego w porównaniu do placebo



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ewerolimus n (%) N=78	Grupa kontrolna placebo n (%) N=39	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Choroby układu pokarmowego	[2]-[3]	59 (76)	19 (49)	RR=1,55 [1,14; 2,27]	p<0,05	NNH=4 [3; 12]
Infekcje i choroby pasożytnicze		56 (72)	26 (67)	RR=1,08 [0,84; 1,45]	p>0,05	-
Zaburzenia ogólne i zmiany chorobowe w miejscu podania		32 (41)	12 (31)	RR=1,33 [0,80; 2,34]	p>0,05	-
Choroby skóry i tkanki podskórnej		30 (39)	6 (15)	RR=2,50 [1,21; 5,54]	p<0,05	NNH=5 [3; 18]
Zaburzenia systemu nerwowego		28 (36)	17 (44)	RR=0,82 [0,53; 1,33]	p>0,05	-
Zaburzenia układu oddechowego, w obrębie klatki piersiowej i śródpiersia		22 (28)	8 (21)	RR=1,38 [0,70; 2,83]	p>0,05	-
Zaburzenia psychiczne		22 (28)	3 (8)	RR=3,67 [1,30; 11,14]	p<0,05	NNH=5 [4; 19]
Konieczność ponownego badania lekarskiego (ang. <i>investigations</i>)		18 (23)	6 (15,4)	RR=1,50 [0,68; 3,48]	p>0,05	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		15 (19)	5 (13)	RR=1,50 [0,62; 3,79]	p>0,05	-
Choroby układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej		13 (17)	0 (0)	Peto OR=5,33 [1,58; 18,01]	p<0,05	NNH=6 [4; 14]
Zranienia, zatrucia i komplikacje związane z leczeniem		11 (14)	5 (13)	RR=1,10 [0,44; 2,90]	p>0,05	-
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego		8 (10)	1 (3)	RR=4,00 [0,70; 24,34]	p>0,05	-
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi		8 (10)	1 (3)	RR=4,00 [0,70; 24,34]	p>0,05	-
Zaburzenia ucha		4 (5)	1 (3)	RR=2,00 [0,32; 13,15]	p>0,05	-
Zaburzenia naczyniowe		3 (4)	1 (3)	RR=1,50 [0,22; 10,35]	p>0,05	-
Zaburzenia układu immunologicznego		2 (3)	1 (3)	RR=1,00 [0,14; 7,54]	p>0,05	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		2 (3)	0 (0)	Peto OR=4,54 [0,24; 86,99]	p>0,05	-
Zaburzenia ucha i błędnika		1 (1)	2 (5)	RR=0,25 [0,03; 1,87]	p>0,05	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone		0 (0)	4 (10)	Peto OR=0,05 [0,01; 0,38]	p<0,05	NNT= 10 [5; 25]
Zaburzenia endokryne		0 (0)	1 (3)	Peto OR=0,05 [0,001; 3,18]	p>0,05	-
Poszczególne działania niepożądane bez względu na ich związek z zastosowanym leczeniem, występujące z częstością ≥5% w grupie ewerolimusu						
Owrodzenie jamy ustnej - bez względu na stopień nasilenia	[1]-[4]	25 (32%)	2 (5%)	RR=6,25 [1,81;	p<0,05	NNH=4 [3; 8]

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyżściłkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ewerolimus n (%) N=78	Grupa kontrolna placebo n (%) N=39	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
				23,30]		
Owrzodzenie jamy ustnej – 3 lub 4 stopień nasilenia		1 (1)@	0 (0)	Peto 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)	Peto 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)	Peto 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)	Peto 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	[1]-[4]	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	-
Infekcja ucha - bez względu na	[2]-[3]	7 (9)	1 (3)	RR=3,50	p>0,05	-

5.1. Analiza efektywności klinicznej ewerolimusu w leczeniu pacjentów z gwiazdźkami podwyżsionym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego w porównaniu do placebo



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ewerolimus n (%) N=78	Grupa kontrolna placebo n (%) N=39	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
stopień nasilenia				[0,60; 21,54]		
Infekcja ucha - 3 lub 4 stopień nasilenia		1 (1)	0 (0)	Peto OR=4,48 [0,07; 286,49]	p>0,05	-
Paciorkowcowe zapalenie gardła - bez względu na stopień nasilenia		7 (9)	1 (3)	RR=3,50 [0,60; 21,54]	p>0,05	-
Trądzik - bez względu na stopień nasilenia		7 (9)	2 (5)	RR=1,75 [0,44; 7,25]	p>0,05	-
Agresja - bez względu na stopień nasilenia		6 (8)	1 (3)	RR=3,00 [0,50; 18,75]	p>0,05	-
Agresja - 3 lub 4 stopień nasilenia		2 (3)	0 (0)	Peto OR=4,54 [0,24; 86,99]	p>0,05	-
Zapalenie płuc - bez względu na stopień nasilenia		6 (8)	0 (0)	Peto OR=4,79 [0,85; 27,19]	p>0,05	-
Zapalenie płuc - 3 lub 4 stopień nasilenia		2 (3)	0 (0)	Peto OR=4,54 [0,24; 86,99]	p>0,05	-
Obniżony poziom neutrofilii - bez względu na stopień nasilenia		6 (8)	0 (0)	Peto OR=4,79 [0,85; 27,19]	p>0,05	-
Obniżony poziom neutrofilii - 3 lub 4 stopień nasilenia		1 (1)	0 (0)	Peto OR=4,48 [0,07; 286,49]	p>0,05	-
Ból głowy - bez względu na stopień nasilenia		6 (8)	3 (8)	RR=1,00 [0,29; 3,54]	p>0,05	-
Zmniejszenie łaknienia - bez względu na stopień nasilenia		6 (8)	2 (5)	RR=1,50 [0,37; 6,35]	p>0,05	-
Katar - bez względu na stopień nasilenia		6 (8)	2 (5)			
Zaparcia - bez względu na stopień nasilenia		6 (8)	0 (0)	Peto OR=4,79 [0,85; 27,19]	p>0,05	-
Nudności - bez względu na stopień nasilenia		6 (8)	0 (0)			
Bóle kończyn - bez względu na stopień nasilenia		6 (8)	0 (0)			
Wirusowe infekcje dróg oddechowych - bez względu na stopień nasilenia		5 (6)	0 (0)	Peto OR=4,73 [0,71; 31,37]	p>0,05	-
Wirusowe infekcje dróg oddechowych - 3 lub 4 stopień nasilenia		1 (1)	0 (0)	Peto OR=4,48 [0,07; 286,49]	p>0,05	-
Podwyższony poziom cholesterolu we krwi - bez względu na stopień nasilenia		5 (6)	1 (3)	RR=2,50 [0,41; 15,95]	p>0,05	-
Hipercholesterolemia - bez względu na stopień nasilenia		5 (6)	1 (3)			

Votubia® (everolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana everolimus n (%) N=78	Grupa kontrolna placebo n (%) N=39	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Infekcje dróg oddechowych - bez względu na stopień nasilenia		5 (6)	1 (3)			
Podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej we krwi - bez względu na stopień nasilenia		5 (6)	0 (0)	Peto OR =4,73 [0,71; 31,37]	p>0,05	-
Neutropenia - bez względu na stopień nasilenia		4 (5)	1 (3)	RR=2,00 [0,32; 13,15]	p>0,05	-
Neutropenia - 3 lub 4 stopień nasilenia		3 (4)	1 (3)	RR=1,50 [0,22; 10,35]	p>0,05	-
Wirusowy nieżyt żołądka i jelit - bez względu na stopień nasilenia		4 (5)	1 (3)	RR=2,00 [0,32; 13,15]	p>0,05	-
Wirusowy nieżyt żołądka i jelit - 3 lub 4 stopień nasilenia		2 (3)	0 (0)	Peto OR=4,54 [0,24; 86,99]	p>0,05	-
Nieżyt żołądka i jelit - bez względu na stopień nasilenia		4 (5)	0 (0)	Peto OR=4,66 [0,57; 38,32]	p>0,05	-
Nieżyt żołądka i jelit - 3 lub 4 stopień nasilenia		1 (1)	0 (0)	Peto OR=4,48 [0,07; 286,49]	p>0,05	-
Zawroty głowy - bez względu na stopień nasilenia		4 (5)	2 (5)	RR=1,00 [0,23; 4,57]	p>0,05	-
Ból brzuszny- bez względu na stopień nasilenia		4 (5)	1 (3)	RR=2,00 [0,32; 13,15]	p>0,05	-
Krwawienie z nosa - bez względu na stopień nasilenia		4 (5)	1 (3)	RR=2,00 [0,32; 13,15]	p>0,05	-
Drażliwość - bez względu na stopień nasilenia		4 (5)	1 (3)	RR=2,00 [0,32; 13,15]	p>0,05	-
Podwyższenie poziomu lipoprotein o niskiej gęstości - bez względu na stopień nasilenia		4 (5)	1 (3)	RR=2,00 [0,32; 13,15]	p>0,05	-
Bezsenna - bez względu na stopień nasilenia		4 (5)	0 (0)	Peto OR=4,66 [0,57; 38,32]	p>0,05	-
Ból jamy ustnej - bez względu na stopień nasilenia		4 (5)	0 (0)	Peto OR=4,66 [0,57; 38,32]	p>0,05	-
Brak miesiączki (dziewczeta w wieku ≥13 lat)	[1], [3]- [4]	3 (38) N=8	0 (0) N=5	Peto OR=7,03 [0,55; 89,83]	p>0,05	-
Infekcje ogółem	[1]	56 (72)	26 (67)	RR=1,08 [0,84; 1,45]	p>0,05	-
Działania niepożądane podejrzewane o związek z badanym lekiem (bez względu na stopień nasilenia), występujące z częstością ≥5% w grupie everolimusu						
Zapalenie jamy ustnej	[2]	24 (31)	5 (13)	RR=2,40 [1,06; 5,80]	p<0,05	NNH=6 [4; 71]
Owrzodzenie jamy ustnej		24 (31)	1 (3)	RR=12,0 [2,26; 69,12]	p<0,05	NNH=4 [3; 7]
Wzrost poziomu cholesterolu		5 (6)	1 (3)	RR=2,50	p>0,05	-

5.1. Analiza efektywności klinicznej ewerolimusu w leczeniu pacjentów z gwiazdkiem podwyżściłkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego w porównaniu do placebo



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ewerolimus n (%) N=78	Grupa kontrolna placebo n (%) N=39	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
we krwi				[0,41; 15,95]		
Hipercholesterolemia		5 (6)	1 (3)			
Zmęczenie		5 (6)	0 (0)	Peto OR =4,73 [0,71; 31,37]	p>0,05	-
Infekcje górnych dróg oddechowych		5 (6)	0 (0)			
Neutropenia		4 (5)	1 (3)	RR=2,00 [0,32; 13,15]	p>0,05	-
Kaszel		4 (5)	0 (0)			
Drażliwość		4 (5)	0 (0)			
Podwyższenie poziomu lipoprotein o niskiej gęstości		4 (5)	0 (0)	Peto OR=4,66 [0,57; 38,32]	p>0,05	-
Spadek poziomu neutrofilii		4 (5)	0 (0)			
Zapalenie płuc		4 (5)	0 (0)			
Gorączka		4 (5)	0 (0)			
Hematologiczne działania niepożądane (bez względu na stopień nasilenia)						
Przedłużony czas częściowej tromboplastyny		51 (65)	16 (41)	RR=1,59 [1,10; 2,48]	p<0,05	NNH=5 [3; 20]
Obniżenie bezwzględnej liczby neutrofilii		36 (46)	16 (41)	RR=1,12 [0,74; 1,80]	p>0,05	-
Obniżenie poziomu hemoglobiny	[2]	32 (41)	7 (18)	RR=2,29 [1,17; 4,77]	p<0,05	NNH=5 [3; 20]
Zmniejszenie całkowitej liczby białych krwinek		29 (37)	14 (36)	RR=1,04 [0,64; 1,76]	p>0,05	-
Zmniejszenie liczby płytek krwi		5 (6)	4 (10)	RR=0,62 [0,19; 2,07]	p>0,05	-
Obniżenie bezwzględnej liczby limfocytów		1 (1)	1 (3)	RR=0,50 [0,05; 4,74]	p>0,05	-
Biochemiczne działania niepożądane (bez względu na stopień nasilenia)						
Wzrost poziomu całkowitego cholesterolu		68 (87)	19 (49)	RR=1,79 [1,34; 2,60]	p<0,05	NNH=3 [2; 5]
Zmniejszenie poziomu wodorowęglanów		66 (85)	24 (62)	RR=1,38 [1,09; 1,87]	p<0,05	NNH=5 [3; 16]
Zmniejszenie poziomu fibrynogenu		30 (39)	25 (64)	RR=0,60 [0,42; 0,87]	p<0,05	NNT=4 [3; 16]
Wzrost poziomu AST		25 (32)	0 (0)	Peto OR=6,63 [2,61; 16,86]	p<0,05	NNH=4 [3; 5]
Wzrost poziomu trójglicerydów	[2]	19 (24)	5 (13)	RR=1,90 [0,82; 4,68]	p>0,05	-
Wzrost poziomu ALT		13 (17)	1 (3)	RR=6,50 [1,18; 38,34]	p<0,05	NNH=8 [5; 47]
Wzrost poziomu alkalicznej fosfatazy w osoczu		10 (13)	6 (15)	RR=0,83 [0,34; 2,10]	p>0,05	-
Zmniejszenie poziomu glukozy		9 (12)	2 (5)	RR=2,25 [0,59; 9,03]	p>0,05	-
Wzrost poziomu wapnia		7 (9)	8 (21)	RR=0,44 [0,18; 1,09]	p>0,05	-

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyżściłkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ewerolimus n (%) N=78	Grupa kontrolna placebo n (%) N=39	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Zmniejszenie poziomu fosforanów (fosfor nieorganiczny)		7 (9)	1 (3)	RR=3,50 [0,60; 21,54]	p>0,05	-
Zmniejszenie poziomu potasu		7 (9)	1 (3)			
Wzrost poziomu glukozy		5 (6)	4 (10)	RR=0,62 [0,19; 2,07]	p>0,05	-
Podniesienie poziomu kreatyniny		3 (4)	0 (0)	Peto OR=4,60 [0,41; 51,82]	p>0,05	-
Podniesienie poziomu magnezu		3 (4)	1 (3)	RR=1,50 [0,22; 10,35]	p>0,05	-
Obniżenie poziomu wapnia		2 (3)	1 (3)	RR=1,00 [0,14; 7,54]	p>0,05	-
Obniżenie poziomu sodu		2 (3)	1 (3)			
Podniesienie poziomu sodu		2 (3)	0 (0)	Peto OR=4,54 [0,24; 86,99]	p>0,05	-
Podniesienie poziomu całkowitej bilirubiny		1 (1)	1 (3)	RR=0,50 [0,05; 4,74]	p>0,05	-
Obniżenie poziomu magnezu		0 (0)	1 (3)	Peto OR=0,05 [0,001; 3,18]	p>0,05	-
Podniesienie poziomu potasu		0 (0)	1 (3)	Peto OR=0,05 [0,001; 3,18]	p>0,05	-
Klinicznie istotne działania niepożądane bez względu na ich związek z zastosowanym leczeniem						
Ogółem		73 (94)	29 (74)	RR=1,26 [1,07; 1,60]	p<0,05	NNH=6 [3; 17]
Infekcje i choroby pasożytnicze		56 (72)	26 (67)	RR=1,08 [0,84; 1,45]	p>0,05	-
Zapalenie jamy ustnej/owrzodzenie jamy ustnej/owrzodzenia		46 (59)	10 (26)	RR=2,30 [1,37; 4,15]	p<0,05	NNH=3 [3; 7]
Wysypka i podobne działania		13 (17)	3 (8)	RR=2,17 [0,72; 6,87]	p>0,05	-
Cytopenia		12 (15)	1 (3)	RR=6,00 [1,08; 35,54]	p<0,05	NNH=8 [5; 107]
Krwotoki	[2]	7 (9)	2 (5)	RR=1,75 [0,44; 7,25]	p>0,05	-
Brak miesiączki		3 (4)	0 (0)	Peto OR=4,60 [0,41; 51,82]	p>0,05	-
Reakcje nadwrażliwości (reakcje anafilaktyczne)		2 (3)	0 (0)	Peto OR=4,54 [0,24; 86,99]	p>0,05	-
Nieinfekcyjne zapalenie płuc		1 (1)	0 (0)	Peto OR=4,48 [0,07; 286,49]	p>0,05	-
Zdarzenia nerkowe		1 (1)	0 (0)			
Zdarzenia nerkowe		0 (0)	1 (3)	Peto OR=0,05 [0,001; 3,18]	p>0,05	-
Ciężkie (ang. serious) działania niepożądane podejrzewane o związek z badanym lekiem						

5.1. Analiza efektywności klinicznej ewerolimusu w leczeniu pacjentów z gwiazdkiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego w porównaniu do placebo



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ewerolimus n (%) N=78	Grupa kontrolna placebo n (%) N=39	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Drgawki	[2]	3 (4)	2 (5)	RR=0,75 [0,16; 3,67]	p>0,05	-
Gorączka		3 (4)	0 (0)	Peto OR=4,60 [0,41; 51,82]	p>0,05	-
Zapalenie oskrzeli		2 (3)	1 (3)	RR=1,00 [0,14; 7,54]	p>0,05	-
Nieżyt żołądka i jelit		2 (3)	0 (0)	Peto OR=4,54 [0,24; 86,99]	p>0,05	-
Wirusowy nieżyt żołądka i jelit		2 (3)	0 (0)			
Zapalenie płuc		2 (3)	0 (0)			
Stan padaczkowy		2 (3)	0 (0)			
Infekcje górnych dróg oddechowych		2 (3)	0 (0)			
Ból brzucha		1 (1)	0 (0)	Peto OR=4,48 [0,07; 286,49]	p>0,05	-
Zakażenie adenowirusem		1 (1)	0 (0)			
Pobudzenie (ang. <i>agitation</i>)		1 (1)	0 (0)			
Odoskrzelowe zapalenie płuc		1 (1)	0 (0)			
Odwodnienie		1 (1)	0 (0)			
Infekcja z gorączką		1 (1)	0 (0)			
Zakażenie przewodu pokarmowego		1 (1)	0 (0)			
Napady typu <i>grand mal</i>		1 (1)	0 (0)			
Nadwrażliwość		1 (1)	0 (0)			
Zapalenie ucha środkowego		1 (1)	0 (0)			
Wirusowe infekcje dróg oddechowych		1 (1)	0 (0)			
Zakażenie dróg moczowych		1 (1)	0 (0)			
Działania niepożądane wymagające modyfikacji dawki leku lub czasowego przerwania leczenia (występujące z częstością ≥ 2 osób)						
Zapalenie jamy ustnej	[2]	13 (17)	1 (3)	RR=6,50 [1,18; 38,34]	p<0,05	NNH=8 [5; 47]
Owrodzenie jamy ustnej		6 (8)	0 (0)	Peto OR=4,79 [0,85; 27,19]	p>0,05	-
Gorączka		5 (6)	1 (3)	RR=2,50 [0,41; 15,95]	p>0,05	-
Zapalenie płuc		4 (5)	0 (0)	Peto OR=4,66 [0,57; 38,32]	p>0,05	-
Neutropenia		3 (4)	1 (3)	RR=1,50 [0,22; 10,35]	p>0,05	-
Zapalenie oskrzeli		2 (3)	0 (0)	Peto OR=4,54 [0,24; 86,99]	p>0,05	-
Nieżyt żołądka i jelit		2 (3)	0 (0)			
Wirusowy nieżyt żołądka i jelit		2 (3)	0 (0)			
Zapalenie nosogardzieli		2 (3)	0 (0)			
Infekcje górnych dróg oddechowych		2 (3)	0 (0)			

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiądziakiem podwyściółkowym olbrzymiomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ewerolimus n (%) N=78	Grupa kontrolna placebo n (%) N=39	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Wzrost poziomu alkalicznej fosfatazy w osoczu		1 (1)	1 (3)	RR=0,50 [0,05; 4,74]	p>0,05	-
Zapalenie gardła		1 (1)	1 (3)			
Działania niepożądane wymagające zastosowania dodatkowej terapii (występujące z częstością co najmniej 5% w grupie ewerolimusu)						
Zapalenie jamy ustnej	[2]	22 (28)	5 (13)	RR=2,20 [0,96; 5,36]	p>0,05	-
Owrzodzenie jamy ustnej		18 (23)	1 (3)	RR=9,00 [1,67; 52,33]	p<0,05	NNH=5 [4; 13]
Gorączka		16 (21)	6 (15)	RR=1,33 [0,60; 3,13]	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 (paciorkowcowe 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)	Peto 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)	Peto 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)	Peto OR=4,66 [0,57; 38,32]	p>0,05	-
Wirusowe zapalenie dróg oddechowych		4 (5)	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. *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 wirusowego zakażenia przewodu pokarmowego. # wszystkie działania niepożądane były stopnia 3 za wyjątkiem jednego przypadku hiperurykემii. @ wszystkie działania niepożądane były stopnia 3 ## dotyczy wyłącznie działań niepożądanych raportowanych podczas trwania badania i nie później niż w 28 dni po zakończeniu badania oraz przed rozpoczęciem otwartej fazy podawania ewerolimusu. & dodatkowe terapie obejmowały wszystkie leki niebędące przedmiotem badania. ~do klinicznie istotnych działań niepożądanych zaliczono wszystkie działania niepożądane związane ze stosowaniem ewerolimusu istotne z klinicznego punktu widzenia.

W żadnej z analizowanych grup nie raportowano: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, zgonu (w tym z powodu działań niepożądanych); następujących działań niepożądanych klasyfikowanych według układów i narządów, bez względu na ich związek z

zastosowanym leczeniem (w stopniu 3 lub 4): zapalenie nosogardzieli, zmęczenie, kaszel, biegunka, wysypka, zapalenie gardła, paciorkowcowe zapalenie gardła, trądzik, ból głowy, zmniejszenie łaknienia, katar, zaparcia, nudności, bóle kończyn, podwyższony poziom cholesterolu we krwi, hipercholesterolemia, infekcje dróg oddechowych, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zawroty głowy, ból brzuszny, krwawienie z nosa, drażliwość, podwyższenie poziomu lipoprotein o niskiej gęstości, bezsenność, ból jamy ustnej oraz choroby zakrzepowo-zatorowej definiowanej jako klinicznie istotne działanie niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem.

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

- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia: nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych według klasyfikacji układów i narządów oraz zmniejszenia poziomu fibrynogenu,
- o brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych - bez względu na stopień nasilenia (również w 3 lub 4 stopniu nasilenia, działań niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem w 3 lub 4 stopniu nasilenia, ciężkich działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem, działań niepożądanych wymagających redukcji dawki; następujących działań niepożądanych klasyfikowanych według układów i narządów: infekcje i choroby pasożytnicze, zaburzenia ogólne i zmiany chorobowe w miejscu podania, zaburzenia systemu nerwowego, zaburzenia układu oddechowego, w obrębie klatki piersiowej i śródpiersia, konieczności ponownego badania lekarskiego (ang. *investigations*), zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zranienia, zatrucia i komplikacje związane z leczeniem, zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego, zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi, zaburzenia ucha, zaburzenia naczyń, zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia nerek i dróg moczowych, zaburzenia ucha i błędnika, zaburzenia endokrynne; następujących działań niepożądanych bez względu na ich związek z zastosowanym leczeniem i bez względu na stopień nasilenia: zapalenie jamy ustnej, drgawki, gorączka, zapalenie nosogardzieli, wymioty, infekcja górnych dróg oddechowych, zmęczenie, kaszel, biegunka, wysypka, zapalenie oskrzeli, zapalenie ucha środkowego, zapalenie gardła, infekcja ucha, paciorkowcowe zapalenie gardła, trądzik, agresja, zapalenie płuc, obniżony poziom neutrofilii, ból głowy, zmniejszenie łaknienia, katar, zaparcia, nudności, bóle kończyn, wirusowe infekcje dróg oddechowych, podwyższony poziom cholesterolu we krwi, hipercholesterolemia, infekcje dróg oddechowych, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej we krwi, neutropenia, wirusowy nieżyt żołądka i jelit, nieżyt żołądka i jelit, zawroty głowy, ból brzuszny, krwawienie z nosa, drażliwość, podwyższenie poziomu lipoprotein o niskiej gęstości, bezsenność, ból jamy ustnej, brak miesiączki (dziewczęta w wieku

≥13 lat), infekcje ogółem; następujących działań niepożądanych bez względu na ich związek z zastosowanym leczeniem i w 3 lub 4 stopniu nasilenia: owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, drgawki, wymioty, infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie ucha środkowego, infekcja ucha, agresja, zapalenie płuc, obniżony poziom neutrofilii, wirusowe infekcje dróg oddechowych, neutropenia, wirusowy nieżyt żołądka i jelit, nieżyt żołądka i jelit; następujących działań niepożądanych podejrzewanych o związek z badanym lekiem (bez względu na stopień nasilenia): wzrost poziomu cholesterolu we krwi, hipercholesterolemia, zmęczenie, infekcje górnych dróg oddechowych, neutropenia, kaszel, drażliwość, podwyższenie poziomu lipoprotein o niskiej gęstości, spadek poziomu neutrofilii, zapalenie płuc, gorączka; następujących hematologicznych działań niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia): obniżenie bezwzględnej liczby neutrofilii, zmniejszenie całkowitej liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby płytek krwi, obniżenie bezwzględnej liczby limfocytów; następujących biochemicznych działań niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia): wzrost poziomu trójglicerydów, wzrost poziomu alkalicznej fosfatazy w osoczu, zmniejszenie poziomu glukozy, wzrost poziomu wapnia, zmniejszenie poziomu fosforanów (fosfor nieorganiczny), zmniejszenie poziomu potasu, wzrost poziomu glukozy, podniesienie poziomu kreatyniny, podniesienie poziomu magnezu, obniżenie poziomu wapnia, obniżenie poziomu sodu, podniesienie poziomu sodu, podniesienie poziomu całkowitej bilirubiny, obniżenie poziomu magnezu, podniesienie poziomu potasu; następujących klinicznie istotnych działań niepożądanych (bez względu na ich związek z zastosowanym leczeniem): infekcje i choroby pasożytnicze, wysypka i podobne działania, krwotoki, brak miesiączki, reakcje nadwrażliwości (reakcje anafilaktyczne), nieinfekcyjne zapalenie płuc, zdarzenia nerkowe; następujących ciężkich działań niepożądanych podejrzanych o związek z badanym lekiem: drgawki, gorączka, zapalenie oskrzeli, nieżyt żołądka i jelit, wirusowy nieżyt żołądka i jelit, zapalenie płuc, stan padaczkowy, infekcje górnych dróg oddechowych, ból brzucha, zakażenie adenowirusem, pobudzenie, odoskrzelowe zapalenie płuc, odwodnienie, infekcja z gorączką, zakażenie przewodu pokarmowego, napady typu *grand mal*, nadwrażliwość, zapalenie ucha środkowego, wirusowe infekcje dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych; następujące działania niepożądane wymagające modyfikacji dawki leku lub czasowego przerwania leczenia: owrzodzenie jamy ustnej, gorączka, zapalenie płuc, neutropenia, zapalenie oskrzeli, nieżyt żołądka i jelit, wirusowy nieżyt żołądka i jelit, zapalenie nosogardzieli, infekcje górnych dróg oddechowych, wzrost poziomu alkalicznej fosfatazy w osoczu, zapalenie gardła; następujące działania niepożądane wymagające zastosowania dodatkowej terapii: zapalenie jamy ustnej, gorączka, zapalenie nosogardzieli, drgawki, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie ucha środkowego, infekcje ucha, angina, kaszel, zapalenie gardła, trądzik, zapalenie płuc, wysypka, zapalenie dróg oddechowych, katar, biegunka, zaparcia, wirusowe zapalenie dróg oddechowych,

- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia: działań niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem - bez względu na stopień nasilenia, działań niepożądanych wymagających zastosowania dodatkowej terapii, klinicznie istotnych działań niepożądanych, klinicznie istotnych działań niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem, działań niepożądanych wymagających redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia, działań niepożądanych wymagających czasowego przerwania leczenia; następujących działań niepożądanych klasyfikowanych według układów i narządów: choroby układu pokarmowego, choroby skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia psychiczne, choroby układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej; następujących działań niepożądanych bez względu na ich związek z zastosowanym leczeniem: owrzodzenie jamy ustnej - bez względu na stopień nasilenia; następujących działań niepożądanych podejrzewanych o związek z badanym lekiem (bez względu na stopień nasilenia): zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej; następujących hematologicznych działań niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia): przedłużony czas częściowej tromboplastyny, obniżenie poziomu hemoglobiny; następujących biochemicznych działań niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia): wzrost poziomu całkowitego cholesterolu, zmniejszenie poziomu wodorowęglanów, wzrost poziomu AST, wzrost poziomu ALT; klinicznie istotnych działań niepożądanych (bez względu na ich związek z zastosowanym leczeniem): działania niepożądane ogółem, zapalenie jamy ustnej/owrzodzenie jamy, cytopenia; zapalenia jamy ustnej wymagającego modyfikacji dawki leku lub czasowego przerwania leczenia oraz owrzodzenia jamy ustnej wymagającego zastosowania dodatkowej terapii.

Obliczone parametry NNT wskazują, że w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 9,7 miesiąca (mediana ekspozycji na ewerolimus w grupie badanej 41,9 tygodni, a mediana ekspozycji na placebo w grupie kontrolnej 36,1 tygodni), w populacji pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego zastosowanie ewerolimusu zamiast placebo u:

- 4 pacjentów wiąże się z uniknięciem wystąpienia zmniejszenia poziomu fibrynogenu u jednego chorego,
- 10 pacjentów wiąże się z uniknięciem wystąpienia nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych u jednego chorego.

Obliczone parametry NNH wskazują, że w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 9,7 miesiąca (mediana ekspozycji na ewerolimus w grupie badanej 41,9 tygodni, a mediana ekspozycji na placebo w grupie kontrolnej 36,1 tygodni), w populacji pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy

wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego zastosowanie ewerolimusu zamiast placebo u:

- 2 pacjentów wiąże się z wystąpieniem klinicznie istotnych działań niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem u jednego chorego,
- 3 pacjentów wiąże się z: wystąpieniem działań niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem - bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego; wystąpieniem działań niepożądanych wymagających redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia u jednego chorego; wystąpieniem wzrostu poziomu całkowitego cholesterolu u jednego chorego; wystąpieniem zapalenia jamy ustnej/owrzodzenia jamy ustnej definiowanego jako klinicznie istotne działanie niepożądane u jednego chorego,
- 4 pacjentów wiąże się z: wystąpieniem działań niepożądanych wymagających czasowego przerwania leczenia u jednego chorego; wystąpieniem chorób układu pokarmowego u jednego chorego; wystąpieniem owrzodzenia jamy ustnej bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego; wystąpieniem owrzodzenia jamy ustnej podejrzewanego o związek z badanym lekiem u jednego chorego; wystąpieniem wzrostu poziomu AST u jednego chorego,
- 5 pacjentów wiąże się z: wystąpieniem chorób skóry i tkanki podskórnej u jednego chorego; wystąpieniem zaburzeń psychicznych u jednego chorego; wystąpieniem przedłużonego czasu częściowej tromboplastyny u jednego chorego; wystąpieniem obniżenia poziomu hemoglobiny u jednego chorego, wystąpieniem zmniejszenia poziomu wodorowęglanów u jednego chorego; wystąpieniem owrzodzenia jamy ustnej wymagającym zastosowania dodatkowej terapii u jednego chorego,
- 6 pacjentów wiąże się z: wystąpieniem klinicznie istotnych działań niepożądanych u jednego chorego; wystąpieniem chorób układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej u jednego chorego; wystąpieniem zapalenia jamy ustnej podejrzewanego o związek z badanym lekiem u jednego chorego; wystąpieniem klinicznie istotnych działań niepożądanych ogółem u jednego chorego,
- 8 pacjentów wiąże się z: wystąpieniem działań niepożądanych wymagających zastosowania dodatkowej terapii u jednego chorego; wystąpieniem wzrostu poziomu ALT u jednego chorego; wystąpieniem cytopenii definiowanej jako klinicznie istotne działanie niepożądane u jednego chorego; wystąpieniem zapalenia jamy ustnej wymagającego modyfikacji dawki leku lub czasowego przerwania leczenia u jednego chorego.

5.1. Analiza efektywności klinicznej everolimusu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego w porównaniu do placebo



Faza główna badania – otwarta – populacja ogólna pacjentów uczestnicząca w badaniu o akronimie EXIST-1

Tabela 9. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) everolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego; badanie o akronimie EXIST-1, wyniki dla fazy otwartej, głównej części badania (pacjenci z grupy placebo, którzy po progresji choroby przeszli na leczenie everolimusem) [2].

Punkt końcowy	Grupa badana everolimus n (%) N=5
Jakiegokolwiek działania niepożądane sklasyfikowane według układów i narządów	4 (80)
Infekcje i choroby pasożytnicze	3 (60)
Działania niepożądane – 3 stopień nasilenia	1 (20)
Zgon	0 (0)
Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia	0 (0)
Ciężkie działania niepożądane	1 (20)
Działania niepożądane wymagające dostosowania dawki	1 (20)
Działania niepożądane wymagające dodatkowej terapii	4 (80)
Obniżenie bezwzględnej liczby neutrofilii	4 (80)
Obniżenie poziomu hemoglobiny	2 (40)
Przedłużony czas częściowej trombolizacji	1 (20)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	1 (20)

W fazie otwartej głównej części badania okres ekspozycji na everolimus mieścił się w zakresie 90 do 377 dni.

Bezpieczeństwo stosowania everolimusu podczas otwartej fazy, głównej części badania nie odbiegało od tego obserwowanego w fazie podwójnie zamaskowanej badania o akronimie EXIST-1.

Faza główna badania - podwójnie zamaskowana – subpopulacja pacjentów w wieku < 3 lat uczestnicząca w badaniu o akronimie EXIST-1

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiazdziakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 10. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiazdziakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego; badanie o akronimie EXIST-1, subpopulacja pacjentów w wieku poniżej 3 lat [23].

Punkt końcowy	Grupa badana ewerolimus n (%) N=8
Jakiegokolwiek działanie niepożądane	8 (100)
Aftowe zapalenie jamy ustnej	7 (88)
Zapalenie lub owrzodzenie jamy ustnej - 2 stopień nasilenia	5 (63)
Zapalenie jamy ustnej - 2 stopień nasilenia	5 (63)
Infekcje górnych dróg oddechowych	8 (100)
Infekcje górnych dróg oddechowych związane z zastosowanym leczeniem	0 (0)
Wysypka skórna	4 (50)
Łagodne zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4 (50)
Łagodne zaburzenia żołądkowo-jelitowe związane z zastosowanym leczeniem	0 (0)
Podniesiony poziom całkowitego cholesterolu	3 (38)
Obniżony poziom osoczonego fibrynogenu	2 (25)
Obniżony poziom leukocytów	2 (25)
Leukopenia - 3 stopień nasilenia	1 (13)
Konieczność redukcji dawki z powodu działań niepożądanych	7 (88)
Rezygnacja z udziału w badaniu	0 (0)
Punkt końcowy	Grupa badana ewerolimus (liczba zdarzeń) n
Działania niepożądane ogółem	142
Działania niepożądane ogółem związane z zastosowanym leczeniem	74
Działania niepożądane ogółem - 1 lub 2 stopień nasilenia	127
Działania niepożądane ogółem - 3 stopień nasilenia	15
Działania niepożądane ogółem - 4 stopień nasilenia	0
Zapalenie jamy ustnej - 1 stopień nasilenia	29
Zapalenie lub owrzodzenie jamy ustnej - 2 stopień nasilenia	25
Zapalenie jamy ustnej - 3 stopień nasilenia	9
Infekcje górnych dróg oddechowych	56

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).

Profil bezpieczeństwa ewerolimusu w leczeniu chorych poniżej 3 lat z gwiazdziakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego, nie różnił się od obserwowanego w populacji ogólnej pacjentów; obserwowano jednak wysoki odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych (100%) [23]. Najczęściej raportowanymi w tej subpopulacji pacjentów działaniami niepożądanymi były: aftowe zapalenia jamy ustnej, infekcje górnych dróg oddechowych, wysypka i zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych [22].

5.1. Analiza efektywności klinicznej ewerolimusu w leczeniu pacjentów z gwiazdziakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego w porównaniu do placebo



Analiza bezpieczeństwa w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych na podstawie wieku w badaniu o akronimie EXIST-1

Tabela 11. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu względem placebo w leczeniu chorych z gwiazdziakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego; badanie o akronimie EXIST-1 [17].

Punkt końcowy	Grupa badana ewerolimus n/N (%)	Grupa kontrolna 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	-

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: mediana w grupie ewerolimusu 52 tygodnie, w grupie placebo 47 tygodni.

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 $\geq 3-18$ lat. Parametr NNH wyniósł 2, co oznacza, że w okresie obserwacji, którego mediana w grupie ewerolimusu wyniosła 52 tygodnie, w grupie placebo 47 tygodni, podanie 2 pacjentom z grupy wiekowej $\geq 3-18$ lat ewerolimusu zamiast placebo spowoduje wystąpienie owrzodzenia ust u jednego z nich. Nie obserwowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy

analizowanymi grupami w zakresie ryzyka wystąpienia: ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem stopnia 3-4, infekcji/zarażeń pasożytami, zapalenia jamy ustnej w żadnej z grup wiekowych. W grupie ewerolimusu, zapalenie jamy ustnej było najczęściej występującym działaniem niepożądanym w grupie wiekowej <3 i ≥18 lat, natomiast w grupie ≥3–18 lat najczęściej raportowano owrzodzenie ust. Profil bezpieczeństwa ewerolimusu był porównywalny we wszystkich analizowanych grupach wiekowych, raportowano nieco wyższe ryzyko wystąpienia zakażeń/zarażeń pasożytami i zapalenia jamy ustnej u młodszych chorych. Należy jednak podkreślić, że liczebności poszczególnych grup wiekowych były niewielkie, co stanowi ograniczenie uzyskanych wyników [17].

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EWEROLIMUSU W LECZENIU PACJENTÓW Z GWIAŹDZIAKIEM PODWYŚCIÓŁKOWYM OLBRZYMIOKOMÓRKOWYM (ANG. SEGA) W PRZEBIEGU STWARDNIENIA GUZOWATEGO (ANG. TSC) [BADANIE REJESTRACYJNE BEZ GRUPY KONTROLNEJ]

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne I-II fazy bez grupy kontrolnej (będące jednocześnie badaniem rejestracyjnym w przypadku produktu leczniczego *Votubia*®), dotyczące oceny efektywności klinicznej ewerolimusu w leczeniu pacjentów w wieku 3 lat i starszych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), opisane w 25 referencjach pierwotnych [24]-[49]. Referencje [24]-[39], [49] dotyczyły fazy głównej badania (trwającej 6 miesięcy), referencje [40]-[47] fazy przedłużonej badania (3 publikacje pełnotekstowe [24], [25], [40], 1 prezentacja posterowa [26], 19 abstraktów konferencyjnych [27]-[39], [41]-[46], z których dwa dotyczyły oceny farmakokinetycznej i farmakodynamicznej ewerolimusu w analizowanym badaniu [28], [31] oraz 1 raport z badania [49] i prezentacja multimedialna dostarczone przez Zamawiającego [47]), badanie zostało również opisane na stronie rejestrów badań klinicznych [48]. W referencji [25] wyniki uzyskane w badaniu rejestracyjnym porównywano z grupą kontrolną 20 dobranych wiekowo pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, oceniając zmiany dyfuzji w istocie białej mózgu po terapii ewerolimusem. Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa abstraktów konferencyjnych czy danych z rejestrów badań klinicznych, prezentacji ustnych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu, w odniesieniu do fazy głównej badania oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych opisujących pierwotne wyniki badania [24], [25] oraz raporcie z badania [49], uzupełniając je o dane nieuwzględnione w publikacjach pełnotekstowych [24], [25] i raporcie z badania [49], a przedstawione w prezentacji posterowej [26] oraz abstrakcie konferencyjnym [30]. Wyniki przedstawione w pozostałych referencjach dotyczyły tego samego

okresu obserwacji jak w publikacji pełnotekstowej (mediana okresu obserwacji - 21,5 miesiąca), a przedstawione w nich wyniki pokrywały się z wynikami zaprezentowanymi w referencjach [24]-[26], [30], [49]. Wyniki dla fazy przedłużonej badania przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej [40], pozostałe referencje dotyczące tej fazy badania obejmowały ten sam okres obserwacji (34,2 miesiąca) [41]-[45], a opisane w nich wyniki pokrywały się z wynikami z referencji [40]. Przedstawiono również wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 45,7 miesiąca (zakres: 4,7; 58,5 miesiąca) [46], [47].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniu rejestracyjnym włączonym do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 12. Charakterystyka punktów końcowych faktycznie ocenianych w ramach badania rejestracyjnego bez grupy kontrolnej włączonych do niniejszej analizy klinicznej.

Punkt końcowy	Badanie	
	Faza główna badania [24]-[39], [49]	Faza przedłużona badania [40]-[47], [49]
Skuteczność kliniczna		
Zmiana objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego względem wartości początkowej (w ocenie lokalnego badacza oraz w ocenie niezależnego ośrodka referencyjnego przy zastosowaniu rezonansu magnetycznego)	+	+
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego względem wartości początkowej o $\geq 50\%$, $\geq 30\%$, $> 0\%$ lub nie wystąpiły zmiany (w ocenie lokalnego badacza oraz w ocenie niezależnego ośrodka referencyjnego)	+	+
Zmiana objętości guzów (ang. <i>tuber</i>) względem objętości początkowej (nie podano definicji; są to guzowate zmiany występujące w korze lub pod nią, które nie ulegają transformacji nowotworowej)	-	+
Zmiana objętości podwyściółkowych guzków okołokomorowych względem objętości początkowej (nie podano definicji)	-	+
Zmiana częstości napadów padaczkowych względem wartości początkowej (oceniana na podstawie zapisu pacjentów i lekarzy prowadzących, jak również wyników 24-godzinnego EEG)	+	+
Poprawa w zakresie naczyń włosowatych twarzy (nie podano definicji)	-	+
Jakość życia (oceniana na podstawie kwestionariusza ang. <i>Quality-of-Life in Childhood Epilepsy</i> - QOLCE)	+	-
Odsetek pacjentów kontynuujących terapię (na koniec okresu obserwacji)	+	-
Przerwanie udziału w badaniu z powodu wycofania zgody	+	-
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	+	-
Profil bezpieczeństwa (oceniany według <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI CTCEA) w wersji 3.0)		
Poszczególne działania niepożądane bez względu na stopień nasilenia lub w 3 i 4 stopniu nasilenia	+	-
Poszczególne działania niepożądane bez względu na stopień nasilenia lub w 1 i 2 lub 3 i 4 stopniu nasilenia związane z zastosowanym leczeniem	+	+
Działania niepożądane prowadzące do zgonu	+	-

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Badanie	
	Faza główna badania [24]-[39], [49]	Faza przedłużona badania [40]-[47], [49]
Ciężkie działania niepożądane	+	-
Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia	+	-
Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i/lub redukcji dawki	+	-
Działania niepożądane prowadzące do wzrostu dawki	+	-
Działania niepożądane wymagające dodatkowej terapii	+	-

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu.

Badanie składało się z głównej fazy (otwartej) trwającej 6 miesięcy, po której pacjenci mogli przejść do fazy przedłużonej (otwartej) trwającej do 36 miesięcy (jeżeli w fazie głównej wystąpiła u nich redukcja guza) [24], [40], [49]. W badaniu rejestracyjnym ocenę skuteczności zastosowanego leczenia przeprowadzono w populacji FAS, (ang. *Full Analysis Set*), definiowanej zgodnie z zasadą ITT (ang. *Intention To Treat*). Populacja FAS obejmowała wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (N=28 w fazie głównej badania, N=27 w fazie przedłużonej) i stanowiła podstawową populację ocenianą w badaniu. Dodatkowo przedstawiono również wyniki dla populacji PPP (ang. *Per-Protocol Population*). Populacja PPP (N=27 w fazie głównej badania, brak danych dla fazy przedłużonej) 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. Ostatecznie nie podano danych dla tej populacji w zidentyfikowanych referencjach. Ocenę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji bezpieczeństwa – SA (ang. *Safety Population*), obejmującej wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę w zakresie tolerancji leku (N=28 w fazie głównej i przedłużonej badania) [24], [40], [49].

Początkowo zastosowana dawka leku 3,5 mg/m² na dobę, dostosowywana do osiągnięcia stężenia we krwi w zakresie 5-15 ng/ml była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego *Votubia*® (początkowa dawka ewerolimusu zależna od powierzchni ciała pacjenta wynosi od 2,5 do 7,5 mg/m² na dobę) [67]. W fazie przedłużonej, dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 45,7 miesiąca, mediana dawki ewerolimusu wyniosła 5,22 mg/m² na dobę (zakres: 2,0; 11,8) [46]. Mediana okresu obserwacji w fazie głównej badania wyniosła 21,5 miesiąca [24], [49] w fazie przedłużonej 34,2 miesiąca (zakres: 4,7-47,1) [40], przedstawiono również wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 45,7 miesiąca [46], [47].

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ EWEROLIMUSU W LECZENIU PACJENTÓW Z GWIAZDZIAKIEM PODWYŚCIÓŁKOWYM OLBRZYMIOKOMÓRKOWYM (ANG. SEGA) W PRZEBIEGU STWARDNIENIA GUZOWATEGO (ANG. TSC) [BADANIE REJESTRACYJNE BEZ GRUPY KONTROLNEJ]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych [24], [25], [40] uzupełniając je o dane nieuwzględnione w publikacjach pełnotekstowych [24], [25], przedstawione w: raporcie z badania [49] oraz prezentacji [47] dostarczonych przez Zamawiającego, jak również prezentacji posterowej [26] i abstraktach konferencyjnych [30], [46].

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Spośród 24 pacjentów, u których uzyskano $\geq 30\%$ redukcję objętości gwiazdździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w którymkolwiek momencie badania, żaden z chorych nie spełnił kryteriów definicji progresji. Mediana czasu od uzyskania odpowiedzi na leczenie do czasu oceny wyniosła 15,1 miesiąca (zakres: 5,7-31,1) [49].

Tabela 13. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiazdździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC); badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej.

Punkt końcowy	Ref.	Przed rozpoczęciem leczenia	Po leczeniu	Redukcja w porównaniu do wartości początkowej**	MD [95%CI]*	Wartość p*
Objętość gwiazdździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego [^] ; średnia \pm SD [cm ³]	[24], [49]	2,25 \pm 1,66 N=28	1,24 \pm 0,90 N=28	1,01 \pm 1,04	-1,01 [-1,71; -0,31]	p<0,05
Objętość gwiazdździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego [^] ; mediana (zakres) [cm ³]		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 gwiazdździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego ^{^^} ; średnia \pm SD [cm ³]		2,45 \pm 2,81 N=28	1,30 \pm 1,48 N=28	1,15 \pm 1,42	-1,15 [-2,33; 0,03]	p>0,05
Objętość gwiazdździaka podwyściółkowego		1,74 (0,49-14,23)	0,93 (0,31-7,98)	0,80	&	p<0,001**

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiazdkiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Przed rozpoczęciem leczenia	Po leczeniu	Redukcja w porównaniu do wartości początkowej**	MD [95%CI]*	Wartość p*	
olbrzymiokomórkowego^^; mediana (zakres) [cm³]		N=28	N=28	[95%CI: 0,4; 1,2]			
Objętość gwiazdki podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego^^; mediana (zakres) [cm³]	po 3 miesiącach	[24], [40], [49]	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	[24], [40], [49]	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	[24], [49]	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	[24], [49]	1,74 (0,49-14,23) N=28	0,90 (0,33-5,20) N=18	0,74 (-0,24-9,03)	&	&
		[40], [49]	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	[24], [49]	1,74 (0,49-14,23) N=28	0,57 (0,33-3,66) N=8	0,46 (0,12-3,79)	&	&
	po 30 miesiącach	[40]	1,74 (0,49-14,23) N=28	0,94 (0,20-4,63) N=24	0,71 (-0,55-9,60)	&	&
	po 36 miesiącach	[40]	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	[40]	1,74 (0,49-14,23) N=28	0,97 (0,39-2,70) N=9	1,34 (0,15-4,75)	&	&
	po 42 miesiącach	[47]	Bd.	1,12 N=23	Bd.	&	&
po 48 miesiącach	[47]	Bd.	1,31 N=16	Bd.	&	&	
po 48 miesiącach	[47]	Bd.	0,77 N=10	Bd.	&	&	
Objętość gwiazdki podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego^^; mediana (zakres) [cm³]	po 3 miesiącach	[24], [49]	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	[24], [49]	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	[24], [49]	2,00 (0,35-7,10) N=28	1,00 (0,25-3,60) N=26	0,84 (0,03-3,50)	&	&

5.2. Analiza efektywności klinicznej ewerolimusu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwysięłkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC) [badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej]



Punkt końcowy		Ref.	Przed rozpoczęciem leczenia	Po leczeniu	Redukcja w porównaniu do wartości początkowej**	MD [95%CI]*	Wartość p*
	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 (ang. <i>tuber</i>) względem objętości początkowej; mediana (zakres) [cm ³]		[40]	Bd.	Bd.	0,67 (-14,06-49,69)	&	&
Zmiana objętości podwysięłkowych guzków okołokomorowych względem objętości początkowej; mediana (zakres) [cm ³]		[40]	Bd.	Bd.	0,15 (-0,25-1,10)	&	&
Jakość życia; średnia±SD	po 3 miesiącach	[24], [49]	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
Jakość życia; mediana (zakres)	po 3 miesiącach		52,14 (33,00-90,10) N=26	63,20 (44,60-86,50) N=24	0,87 (-6,30-22,70) N=23	&	&
	po 6 miesiącach		52,14 (33,00-90,10) N=26	59,72 (25,50-88,90) N=26	0,78 (-13,70-24,10) N=25	&	&
Jakość życia; średnia±SD	ograniczenia fizyczne	[49]	48,53±16,10 N=25	50,34±14,01 N=25	0,75±9,20 N=24	1,81 [-6,56; 10,18]	p>0,05
	energia/zmęczenie		67,31±20,94 N=26	72,50±16,14 N=25	4,69±14,19 N=24	5,19 [-5,10; 15,48]	p>0,05
	depresja		75,40±14,91 N=26	75,40±14,18 N=26	-0,25±14,62 N=25	0,00 [-7,91; 7,91]	p>0,05
	niepokój		66,48±22,40 N=22	69,80±20,22 N=25	2,27±12,63 N=22	3,32 [-8,86; 15,50]	p>0,05
	zaradność/nieporadność		61,22±16,03 N=26	63,46±15,98 N=26	1,58±12,73 N=25	2,24 [-6,46; 10,94]	p>0,05
	poczucie własnej wartości		69,68±15,43 N=22	70,30±16,81 N=24	-0,64±10,91 N=22	0,62 [-8,73; 9,97]	p>0,05
	uwaga/ koncentracja		47,80±24,66	53,89±21,25	2,62±15,27	6,09	p>0,05

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiazdziakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy		Ref.	Przed rozpoczęciem leczenia	Po leczeniu	Redukcja w porównaniu do wartości początkowej**	MD [95%CI]*	Wartość p*
			N=25	N=26	N=24	[-6, 53; 18,71]	
	pamięć		60,19±20,79 N=20	54,31±21,90 N=24	-5,23±17,29 N=20	-5,88 [-18;58; 6,82]	p>0,05
	mowa		48,20±28,04 N=26	50,16±24,78 N=25	0,17±12,06 N=24	1,96 [-12,59; 16,51]	p>0,05
	inne aspekty poznawcze		41,49±25,05 N=24	46,88±23,67 N=24	4,17±16,95 N=23	5,39 [-8,40; 19,18]	p>0,05
	relacje społeczne		47,27±20,57 N=18	46,28±19,59 N=16	4,61±15,08 N=14	-0,99 [-14,54; 12,56]	p>0,05
	aktywność społeczna		58,55±25,93 N=19	63,89±27,42 N=18	8,82±18,04 N=17	5,34 [-11,86; 22,53]	p>0,05
	poczucie stygmatyzacji		54,69±30,58 N=16	70,59±32,16 N=17	21,67±24,76 N=15	15,90 [-5,54; 37,34]	p>0,05
	zachowanie		53,80±17,02 N=23	59,56±17,00 N=26	4,69±9,31 N=22	5,76 [-3,78; 15,30]	p>0,05
	ogólny stan zdrowia		59,62±30,88 N=26	62,50±24,45 N=24	1,09±21,95 N=23	2,88 [-12,65; 18,41]	p>0,05
	poczucie jakości zdrowia		67,11±22,13 N=19	76,32±22,78 N=19	5,36±28,04 N=14	9,21 [-5,07; 23,49]	p>0,05
Zmiana częstości napadów padaczkowych (w 24-godzinnym zapisie EEG) względem wartości początkowej; mediana (zakres)	po 6 miesiącach	[26], [49]	1,00 (0,00-25,00)	0,00 (0,00-35,80)	-1,0 (-17,0-10,8)	&	p=0,022**
Zmiana częstości napadów padaczkowych (w 24-godzinnym zapisie EEG) względem wartości początkowej; średnia±SD			6,30±7,88 N=17	2,75±8,65 N=17	-2,65±6,09 N=16	-3,55 [-9,11; 2,01]	p>0,05

Początkowo zastosowana dawka leku 3,5 mg/m² na dobę, dostosowywana do osiągnięcia stężenia we krwi w zakresie 5-15 ng/ml. Okres obserwacji: faza główna – mediana 21,5 miesiąca [24], [26], [49]; faza przedłużona – 34,2 miesiąca [40], mediana 45,7 miesiąca [47]. * obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ** Wyniki podane w publikacji referencyjnej. ^ 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.

W fazie głównej badania, po 6 miesiącach leczenia ewerolimusem, Autorzy publikacji referencyjnej obserwowali istotną statystycznie redukcję objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego względem wartości początkowej (Autorzy opracowania nie obserwowali istotnych statystycznie różnic w zakresie oceny przeprowadzonej w niezależnym ośrodku referencyjnym). Redukcję objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego względem wartości początkowej wskutek zastosowania ewerolimusu obserwowano w okresie do 36 miesięcy obserwacji, w ocenie niezależnego ośrodka referencyjnego, wynik ten był istotny statystycznie po 6, 12, 24 (na podstawie danych z referencji [24]) oraz po 36 miesiącach. Stosowanie ewerolimusu w populacji pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC) prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia częstości napadów padaczkowych po 6 miesiącach terapii względem wartości początkowej.

Zmniejszenie objętości guzów korowych i podkorowych oraz podwyściółkowych guzków okołokomorowych w okresie od 3 do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia ewerolimusem było nieistotne statystycznie. Autorzy badania podali, iż obserwowano trend w kierunku redukcji objętości guzów korowych i podkorowych (ang. *tuber*), podczas gdy nie wykazano zmian w zakresie podwyściółkowych guzków okołokomorowych podczas terapii ewerolimusem. Zastosowane leczenie nie wiązało się ze zmianą jakości życia chorych. Przeprowadzone analizy wykazały, iż obserwowana redukcja objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego przekładała się również na zmniejszenie objętości komórek mózgu (nadmiernie rozszerzonych przez chorobę) [49].

Ponadto, Autorzy badania podali, iż badaniu nie obserwowano negatywnego wpływu leczenia ewerolimusem na inteligencję oraz ocenę neuropsychologiczną pacjentów [49].

Tabela 14. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC); badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej.

Punkt końcowy		Ref.	Ocena lokalnego badacza [^] n (%) N=28	Ocena niezależnego badacza ^{^^} n (%) N=28
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego po 6 miesiącach leczenia względem wartości początkowej o:	≥50%	[24], [49]	11 (39)	9 (32)
	≥30%		21 (75)	21 (75)
	jakąkolwiek wartość		28 (100)	28 (100)
	brak zmian	[49]	0 (0)	0 (0)
Punkt końcowy		Ref.	Przed rozpoczęciem leczenia n (%) N=26	Po leczeniu (24 miesiące) n (%) N=23
Odsetek pacjentów, którzy nie raportowali napadów padaczkowych od czasu poprzedniej wizyty		[40]	10 (39)	15 (65)

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździkiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



RB 95%CI, p*		1,70 [0,97; 3,08], p>0,05		
Punkt końcowy	Przed rozpoczęciem leczenia n (%) Ref. [26], [40]	Po leczeniu		
		(6 miesięcy) n (%) Ref. [26]	(12 miesięcy) n (%) Ref. [26]	(24 miesiące) n (%) Ref. [40]
Odsetek pacjentów z napadami padaczkowymi występującymi każdego dnia#	7 (27) N=26	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			
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	Ref.	n (%)		
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego po 6 miesiącach leczenia względem wartości początkowej o ≥50% (subpopulacja pacjentów po wcześniejszym zabiegu chirurgicznym gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego)	[30]	4 (100) N=4		
Redukcja częstości napadów padaczkowych	[24]	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 naczynek w twarzy (po 24 miesiącach leczenia)@	[40]	8 (89) N=9		
Odsetek pacjentów kontynuujących terapię (mediana okresu obserwacji 34,2 miesiąca)	[40], [49]	25 (89) N=28		
Przerwanie udziału w badaniu z powodu wycofania zgody	[49]	3 (11) N=28		

Początkowo zastosowana dawka leku 3,5 mg/m² na dobę, dostosowywana do osiągnięcia stężenia we krwi w zakresie 5-15 ng/ml. Okres obserwacji: faza główna - mediana 21,5 miesiąca [24], [26], [30], [49]; faza przedłużona - 34,2 miesiąca [40]. * 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.

Zastosowanie ewerolimusu w analizowanej populacji prowadziło do zmniejszenia częstości napadów padaczkowych u pacjentów, obserwowano 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.

Tabela 15. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC); badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej [46].

Częstotliwość napadów padaczkowych	Przed rozpoczęciem leczenia N=26; %	Miesiąc 6 N=25; %	Miesiąc 12 N=25; %	Miesiąc 18 N=24; %	Miesiąc 24 N=23; %	Miesiąc 30 N=22; %	Miesiąc 36 N=22; %	Miesiąc 42 N=13; %	Miesiąc 48 N=7; %
>6 miesięcy od czasu ostatniego napadu padaczkowego przed okresem początkowym lub ostatniej wizyty	38,5	48,0	60,0	66,7	65,2	59,1	72,7	76,9	71,4
≥1 napad padaczkowy od czasu ostatniej wizyty ale <1 na miesiąc	15,4	16,0	16,0	12,5	8,7	22,7	0	15,4	14,3
≥1 napad padaczkowy na miesiąc ale <1 na tydzień	3,8	8,0	8,0	4,2	13,0	4,5	0	0	14,3
≥1 napad padaczkowy na tydzień ale <1 na dzień	15,4	20,0	12,0	12,5	0	4,5	22,7	7,7	0
≥1 napad padaczkowy na dzień	26,9	8,0	4,0	4,2	13,0	9,1	4,5	0	0

Początkowo zastosowana dawka leku 3,5 mg/m² na dobę, dostosowywana do osiągnięcia stężenia we krwi w zakresie 5-15 ng/ml. Okres obserwacji: mediana 45,7 miesiąca.

W 36 miesiącu terapii ewerolimusem raportowano zmniejszenie o 34,2% odsetka pacjentów, u których nie wystąpił napad padaczkowy przez okres ponad 6 miesięcy od ostatniego napadu padaczkowego mierzonego przed okresem początkowym lub ostatniej wizyty oraz redukcję odsetka chorych z ≥1 napadem padaczkowym na dzień o 22,4% względem wartości początkowej.

W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 34,2 miesiąca, 89% pacjentów kontynuowało terapię (tylko 3 pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu). U 75% pacjentów leczonych ewerolimusem obserwowano ponad 30% zmniejszenie objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego. Ponad 30% redukcja pierwotnego gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego utrzymywała się przez okres, którego mediana wynosiła 23,8 miesiąca (zakres: 0-39,4). Nie udało się oszacować mediany czasu do progresji gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego, z powodu zbyt małej liczby przypadków progresji w badaniu. W momencie zakończenia okresu obserwacji u 3 pacjentów raportowano progresję (w tej grupie znalazło się 2 z 25 chorych, u których raportowano ponad 30% redukcję gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego po 6 miesiącach leczenia). U 2 spośród trzech pacjentów z progresją, zmiany

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



nowotworowe osiągnęły rozmiary z momentu rozpoczęcia badania, natomiast u jednego obserwowano 51% wzrost objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego względem wartości początkowej. Wszyscy pacjenci, u których wystąpiła progresja kontynuowali terapię ewerolimusem i nie wymagali zabiegu chirurgicznego ani dodatkowej terapii wobec gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego. U wszystkich chorych z subpopulacji po wcześniejszym zabiegu chirurgicznym gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego obserwowano zmniejszenie objętości SEGA po 6 miesiącach leczenia względem wartości początkowej o $\geq 50\%$. U żadnego z pacjentów uczestniczących w badaniu nie obserwowano pojawienia się nowych zmian nowotworowych związanych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym, pogorszenia wodogłowia czy nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, jak również żaden chory nie wymagał zastosowania zabiegu chirurgicznego lub innej formy terapii gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego.

Tabela 16. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiazdździakiem podwysięciółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC); badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej.

Punkt końcowy	Okres obserwacji									
	Ref.	3 miesiące N=26	6 miesięcy N=27	12 miesięcy N=26	18 miesięcy N=26	24 miesiące N=24	30 miesiące N=17	36 miesiące N=9	42 miesiące N=16	48 miesiące N=10
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości gwiazdździaka podwysięciółkowego (guz pierwotny) $\geq 50\%^{\wedge\wedge}$	[24], [49]	10 (38%)	9 (33%)	9 (35%)	8 (44%)	3 (38%)	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.
	[40]	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.
	[47], [46]	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.	10 (44%) N=23	6 (38%) N=16	5 (50%) N=10
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości gwiazdździaka podwysięciółkowego (guz pierwotny) $\geq 30\%^{\wedge\wedge}$	[24], [49]	17 (65%)	2 (78%)	20 (77%)	12 (67%)	6 (75%)	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.
	[40]	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.
	[47], [46]	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.	18 (78%) N=23	12 (75%) N=16	9 (90%) N=10
Brak zmian w zakresie zmniejszenia objętości gwiazdździaka podwysięciółkowego (guz pierwotny) $\wedge\wedge$	[49]	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło jakiegokolwiek zmniejszenie objętości gwiazdździaka podwysięciółkowego (guz pierwotny) $\wedge\wedge$	[24], [49]	25 (96%)	27 (100%)	26 (100%)	16 (89%)	8 (100%)	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.
	[40]	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.
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości gwiazdździaka podwysięciółkowego (guz pierwotny) $\geq 50\%^{\wedge}$	[24], [49]	9 (35%)	11 (41%)	9 (35%)	6 (33%)	2 (25%)	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości gwiazdździaka podwysięciółkowego (guz pierwotny)	[24], [49]	16 (62%)	20 (74%)	21 (81%)	13 (72%)	6 (75%)	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiazdziakiem podwysciółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Okres obserwacji									
	Ref.	3 miesiące N=26	6 miesięcy N=27	12 miesięcy N=26	18 miesięcy N=26	24 miesiące N=24	30 miesięcy N=17	36 miesięcy N=9	42 miesiące N=16	48 miesięcy N=10
o\geq30%[^]										
Brak zmian w zakresie zmniejszenia objętości gwiazdziaka podwysciółkowego olbrzymiokomórkowego (guz pierwotny)[^]	[49]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło jakiegokolwiek zmniejszenie objętości gwiazdziaka podwysciółkowego olbrzymiokomórkowego (guz pierwotny)[^]	[24], [49]	25 (96%)	27 (100%)	26 (100%)	16 (89%)	8 (100%)	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.

Początkowo zastosowana dawka leku 3,5 mg/m² na dobę, dostosowywana do osiągnięcia stężenia we krwi w zakresie 5-15 ng/ml. Okres obserwacji: faza główna - mediana 21,5 miesiąca [24]; faza przedłużona - 34,2 miesiąca [40], mediana 45,7 miesiąca [47].. [^] pomiar dokonany przez lokalnego badacza, który był odpowiedzialny za przeprowadzenie danej próby klinicznej. ^{^^} pomiar dokonany w niezależnym ośrodku referencyjnym. Bd.- brak danych.

Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego o $\geq 30\%$ po 6 miesiącach terapii ewerolimusem wynosił około 75% (odsetki mieszczą się w zakresie 74%-78%; zarówno w ocenie lokalnej jak i niezależnego ośrodka referencyjnego); podobne wartości uzyskano również po 24 miesiącach. Redukcja objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego utrzymywała się na podobnym poziomie w okresie do ponad 4 lat obserwacji (mediana 45,7 miesiąca).

Ponadto, w okresie dla którego mediana wynosiła 45,7 miesiąca żaden z pacjentów nie wymagał zabiegu chirurgicznego lub innej formy terapii względem gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego lub wodogłowia [47].

Zmiany dyfuzji w istocie białej mózgowia

W populacji pacjentów ze stwardnieniem guzowatym obrazowanie tensora dyfuzji (jedna z technik rezonansu magnetycznego) ujawnia zmiany w dyfuzji w obrębie istoty białej mózgowia. Wyniki badania rejestracyjnego bez grupy kontrolnej wskazują, iż zastosowanie ewerolimusu w analizowanej populacji prowadzi do znaczących zmian w dyfuzji w obrębie ciała modelowatego, torebki wewnętrznej oraz w rejonie kolankowo-ostrogowym, poprawiając tym samym strukturalną integralność istoty białej mózgowia (być może między innymi poprzez zwiększenie mielinizacji włókien nerwowych) [25].

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA EWEROLIMUSU W LECZENIU PACJENTÓW Z GWIAŹDZIAKIEM PODWYŚCIÓŁKOWYM OLBRZYMIOKOMÓRKOWYM (ANG. SEGA) W PRZEBIEGU STWARDNIENIA GUZOWATEGO (ANG. TSC) [BADANIE REJESTRACYJNE BEZ GRUPY KONTROLNEJ]

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych [24], [40], dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 21,5 miesiąca [24] oraz 34,2 miesiąca [40] oraz uzupełniono je o dane nieuwzględnione w publikacjach pełnotekstowych [24], [40], a przedstawione w raporcie z badania dostarczonym przez Zamawiającego [49]. Przedstawiono również wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 45,7 miesiąca [46].

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwysiółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 17. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwysiółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC); badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej.#

Punkt końcowy	Faza główna badania@					Faza główna i przedłużona badania&	
	Działania niepożądane		Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem			stopień nasilenia 1 lub 2 Ref. [40]	stopień nasilenia 3 Ref. [40]
	niezależnie od stopnia nasilenia n (%) N=28 Ref. [24], [49]	stopień nasilenia 3 lub 4 n (%) N=28 Ref. [24], [49]	niezależnie od stopnia nasilenia n (%) N=28 Ref. [24], [49]	stopień nasilenia 1 lub 2 Ref. [40]	stopień nasilenia 3^ n (%) N=28 Ref. [24], [40]		
Jakiegokolwiek działania niepożądane^^	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 oddechowych	22 (79%)	0 (0%)	22 (79%)	Bd.	0 (0%)	Bd.	Bd.
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%)

Punkt końcowy	Faza główna badania@					Faza główna i przedłużona badania&	
	Działania niepożądane		Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem			stopień nasilenia 1 lub 2 Ref. [40]	stopień nasilenia 3 Ref. [40]
	niezależnie od stopnia nasilenia n (%) N=28 Ref. [24], [49]	stopień nasilenia 3 lub 4 n (%) N=28 Ref. [24], [49]	niezależnie od stopnia nasilenia n (%) N=28 Ref. [24], [49]	stopień nasilenia 1 lub 2 Ref. [40]	stopień nasilenia 3^ n (%) N=28 Ref. [24], [40]		
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%)
Działania niepożądane bez względu na stopień nasilenia i związek z podejrzanym leczeniem [49] n – liczba pacjentów ze zdarzeniem, N=28							
Działania niepożądane prowadzące do zgonu						0 (0%)	
Ciężkie działania niepożądane						4 (14%)	
Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia ***						0 (0%)	
Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i/lub redukcji dawki						22 (79%)	
Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia						22 (79%)	
Działania niepożądane prowadzące do redukcji dawki						11 (39%)	
Działania niepożądane prowadzące do wzrostu dawki						1 (4%)	
Działania niepożądane wymagające dodatkowej terapii						27 (96%)	

Początkowo zastosowana dawka leku 3,5 mg/m² na dobę, dostosowywana do osiągnięcia stężenia we krwi w zakresie 5-15 ng/ml. **Okres obserwacji:** faza główna - mediana 21,5 miesiąca [24], [49]; faza przedłużona - 34,2 miesiąca [40]. @ - zakończenie okresu obserwacji-09.12.2009. & - 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. #działania przedstawione w tabeli nie obejmowały zakażeń i chorób pasożytniczych. ^ wszystkie działania niepożądane uznane za związane z zastosowanym leczeniem przez badacza. Bd. – brak danych. ***-żaden z pacjentów nie doświadczył działań niepożądanych, które prowadziły do bezpośredniego przerwania terapii, jednak wszyscy chorzy, którzy wycofali się z badania jako przyczynę rezygnacji z badania podali potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych 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, jednak większość obserwowanych w badaniu działań miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Podczas obydwu faz badania raportowano niewielką liczbę działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w 3 stopniu nasilenia oraz brak działań niepożądanych w stopniu 4 i 5. Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem stopnia 3 należały: zapalenie jamy ustnej i neutropenia. Działania niepożądane 3 stopnia ustępowały po zmniejszeniu dawki leku, czasowym zaprzestaniu jego stosowania lub zastosowaniu dodatkowych leków. 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) [40].

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 4 pacjentów. Jeden z nich (w przypadku którego stwierdzono reaktywną chorobę dróg oddechowych) 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) [24].

Tabela 18. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC); badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej [46].

Punkt końcowy	≤12 miesięcy N=28 n (%)	Miesiąc 13-24 N=27 n (%)	Miesiąc 25-36 N=25 n (%)	Miesiąc 37-48 N=23 n (%)	>48 miesięcy N=8 n (%)
	Działania niepożądane występujące u co najmniej 15% pacjentów, bez względu na ich związek z zastosowanym leczeniem				
Jakiegokolwiek działania niepożądane	28 (100)	26 (96,3)	24 (96,0)	19 (82,6)	4 (50,0)
Zapalenie jamy ustnej	19 (67,9)	16 (59,3)	11 (44,0)	4 (17,4)	2 (25,0)
Infekcje górnych dróg oddechowych	16 (57,1)	14 (51,9)	13 (52,0)	8 (34,8)	1 (12,5)
Zapalenie ucha środkowego	10 (35,7)	7 (25,9)	4 (16,0)	3 (13,0)	0
Zapalenie zatok	10 (35,7)	2 (7,4)	6 (24,0)	7 (30,4)	0
Gorączka	7 (25,0)	2 (7,4)	0	1 (4,3)	0
Biegunka	6 (21,4)	5 (18,5)	2 (8,0)	0	0
Wysypka trądzikopodobna	6 (21,4)	1 (3,7)	0	0	0
Zapalenie tkanki łącznej	5 (17,9)	3 (11,1)	4 (16,0)	1 (4,3)	0
Drgawki	5 (17,9)	3 (11,1)	1 (4,0)	0	0
Wymioty	5 (17,9)	3 (11,1)	0	2 (8,7)	0
Grzybica ciała	5 (17,9)	0	1 (4,0)	0	0
Nieżyt żołądka i jelit	4 (14,3)	1 (3,7)	6 (24,0)	3 (13,0)	1 (12,5)
Zapalenie ucha zewnętrznego	2 (7,1)	5 (18,5)	3 (12,0)	1 (4,3)	0
Anormalne zachowanie	1 (3,6)	1 (3,7)	4 (16,0)	0	0
Infekcje skóry	1 (3,6)	1 (3,7)	4 (16,0)	0	0
Ból głowy	1 (3,6)	4 (14,8)	0	0	0
Owrzodzenie ust	0	4 (14,8)	3 (12,0)	5 (21,7)	0
Skaleczenia	0	0	5 (20,0)	1 (4,3)	1 (12,5)

Początkowo zastosowana dawka leku 3,5 mg/m² na dobę, dostosowywana do osiągnięcia stężenia we krwi w zakresie 5-15 ng/ml. Okres obserwacji: mediana 45,7 miesiąca.

5.2. Analiza efektywności klinicznej everolimusu w leczeniu pacjentów w wieku 3. lta i starszych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC) [badanie rejestracyjne; badanie o niższej wiarygodności]

6.1. Wstęp do omówienia badań o niższej wiarygodności

6.2. Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności



W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 45,7 miesiąca, profil bezpieczeństwa everolimusu był korzystny i nie odbiegał od raportowanego dla wcześniejszych okresów obserwacji, nie ujawniły się też nowe, nieprzewidziane działania niepożądane [46], [47].

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 13 badań klinicznych o niższej wiarygodności, będących opisami serii przypadków lub pojedynczych przypadków, dotyczących zastosowania everolimusu w analizowanym wskazaniu i opisanych w 17 referencjach: [50], [51], [52], [53]-[54], [55]-[56], [57]-[58], [59]-[60], [61], [62], [63], [64], [65], [66]. Dodatkowo, w dokumencie dostarczonym przez Zamawiającego [47] odnaleziono opis dwóch przypadków, włączonych do opisu badań o niższej wiarygodności.

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.6). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo everolimusu stosowanego w terapii gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego występującego w przebiegu stwardnienia guzowatego [47], [50]-[59]. Dodatkowo, preparaty z grupy inhibitorów mTOR (w tym everolimus) mogą skutecznie kontrolować napady padaczkowe w przypadkach oporności na działanie leków przeciwdrgawkowych w analizowanej populacji chorych [51], również w populacji pediatrycznej [52]. Autorzy badań o niższej wiarygodności wskazują, iż zastosowanie everolimusu stanowi alternatywę dla leczenia chirurgicznego pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (w szczególność wśród osób niekwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego), charakteryzującą się korzystnym profilem bezpieczeństwa [53]-[54], [55]-[56], [57]-[58], [65]. Everolimus okazał się również skuteczny w leczeniu gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego zlokalizowanego w rdzeniu kręgowym [59]. Wczesne zastosowanie everolimusu w terapii stwardnienia guzowatego (w wieku dziecięcym), może prowadzić do zmiany naturalnego przebiegu choroby, zmniejszając znacząco

rozmiary gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego i zapobiegając lub opóźniając powstawanie naczyńkomięśniakotłuszczaków w nerkach oraz zmian skórnych na twarzy towarzyszących stwardnieniu guzowatemu [61], [62]. Należy jednak podkreślić, że podczas stosowania ewerolimusu u dzieci raportowano rzadkie przypadki nasilenia napadów padaczkowych, prowadzące do wystąpienia stanu padaczkowego [64], [66].

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych.

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa ewerolimusu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego *Votubia*® [67]

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego *Votubia*® w terapii stwardnienia guzowatego oparty jest na dwóch randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach III fazy kontrolowanych placebo oraz badaniu II fazy:

- badania randomizowane: EXIST-2 dotyczące zastosowaniu ewerolimusu (N=79) w porównaniu z placebo (N=39) u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym i naczyńkomięśniakotłuszczakiem nerki (N=113) lub sporadyczną limfangioleiomiomatozą (LAM) i naczyńkomięśniakotłuszczakiem nerki; EXIST-1 dotyczące zastosowaniu ewerolimusu (N=78) w porównaniu z placebo (N=39) u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym oraz gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (badanie opisane w niniejszej analizie [1]-[23]),

- badanie rejestracyjne: prospektywne, otwarte, jednoramienne badanie II fazy z zastosowaniem ewerolimusu u pacjentów z gwiżdżakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (N=28); badanie opisane w niniejszej analizie [24]-[49].

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych na podstawie zbiorczych danych pochodzących od pacjentów leczonych ewerolimusem w trzech powyższych badaniach przeprowadzonych w populacji pacjentów ze stwardnieniem guzowatym. Kategorie częstości działań niepożądanych określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Do najczęściej występujących działań niepożądanych od 3 do 4 stopnia nasilenia (częstość występowania $\geq 1\%$), raportowanych w powyższych badaniach klinicznych zaliczono: zakażenia, zapalenie jamy ustnej, neutropenię i brak miesiączki.

Tabela 19. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach dotyczących zastosowania ewerolimusu w populacji pacjentów ze stwardnieniem guzowatym [67].

Układ narządowy	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia ^a	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, neutropenia	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia	Bardzo często
	Hipertriglicydemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, zmniejszony apetyt	Często
Zaburzenia psychiczne	Bezsennność, pobudzenie	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Drgawki, ból głowy, zaburzenia smaku	Często
	Agresja	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze, krwotok	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
	Zapalenie płuc ^b	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej ^c	Bardzo często
	Zapalenie błony śluzowej żołądka, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie dziąseł, ból brzucha, wzdęcia, zaparcie	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rozpad mięśni prążkowanych	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^d , trądzik, trądzikopodobne zapalenie skóry, suchość skóry, świąd, łysienie	Często
	Obrzęk naczynioruchowy	Niezbyt często

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiazdziakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Układ narządowy	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Brak miesiączkowania, wzrost stężenia hormonu luteinizującego, nieregularna menstruacja, opóźniona menstruacja, krwotok miesiączkowy, krwotok z pochwy, torbiel jajnika	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia, gorączka, drażliwość	Często
	Zaburzenia chodu	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie masy ciała	Często
<p>^a W tym wszystkie zdarzenia uwzględnione w klasyfikacji "zakażenia i zarażenia pasożytnicze". Do najczęstszych z nich należą zakażenia górnych dróg oddechowych (14%), zapalenie zatok (7%), zapalenie ucha środkowego (7%), zapalenie części nosowej gardła (5%), a dodatkowo jeden przypadek zakażenia wirusem półpaśca (0,4%).</p> <p>^b W tym śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach, krwotok do pęcherzyków płucnych, reakcje toksyczności ze strony płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych.</p> <p>^c W tym owrzodzenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, ból dziąseł, zapalenie języka i owrzodzenie warg.</p> <p>^d W tym rumień, wysypka rumieniowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka uogólniona.</p>		

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych, podawanie ewerolimusu wiązano z ciężkimi przypadkami reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, w tym przypadków prowadzących do zgonu. Reaktywacja tego rodzaju zakażenia jest spodziewanym działaniem w okresie występowania immunosupresji. W badaniach klinicznych oraz na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, stwierdzono związek ewerolimusu z przypadkami niewydolności nerek (w tym przypadków prowadzących do zgonu), białkomoczem i zwiększonym stężeniem kreatyniny w surowicy. W badaniach klinicznych ewerolimus był związany z występowaniem krwotoku. W rzadkich przypadkach, u pacjentów onkologicznych zdarzenia te kończyły się zgonem. Nie zgłaszano poważnych przypadków krwotoku nerkowego u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym. Inne istotne działania niepożądane obserwowane dodatkowo w badaniach klinicznych z obszaru onkologii oraz w spontanicznych zgłoszeniach po wprowadzeniu leku do obrotu to: niewydolność serca, zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich, zaburzenia gojenia się ran oraz hiperglikemia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieinfekcyjne zapalenie płuc to działanie niepożądane charakterystyczne dla wszystkich pochodnych rapamycyny, w tym produktu leczniczego **Votubia®**. Wystąpienie nieinfekcyjnego zapalenia płuc (m.in. śródmiąższowego zapalenia płuc) bardzo często opisywano u pacjentów przyjmujących ewerolimus w przypadku zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (inne niż analizowane wskazanie). W nielicznych przypadkach choroba prowadziła do śmierci. Rozpoznanie nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć u pacjentów z niespecyficznymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi ze strony układu oddechowego, takimi jak: niedotlenienie, wysięk do opłucnej, kaszel lub duszność oraz u pacjentów, u których wykluczono, za pomocą odpowiednich metod diagnostycznych, zakaźne, nowotworowe lub niemedyce przyczyny występujących objawów.

Zakażenia. Ewerolimus ma właściwości immunosupresyjne i może zwiększać podatność pacjentów na zakażenia, zwłaszcza zakażenia patogenami oportunistycznymi. U pacjentów przyjmujących ewerolimus występowały zakażenia miejscowe i ogólnoustrojowe, w tym zapalenie płuc, inne zakażenia bakteryjne i inwazyjne zakażenia grzybicze, takie jak aspergiloza lub kandydoza. Niektóre z wyżej wymienionych zakażeń charakteryzował ciężki przebieg (np. wystąpienie niewydolności oddechowej), a część z nich prowadziła do śmierci. Lekarze i pacjenci powinni być świadomi zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażenia w trakcie leczenia produktem leczniczym Votubia[®], powinni uważnie obserwować, czy nie pojawiają się podmiotowe i przedmiotowe objawy zakażenia oraz natychmiast rozpocząć właściwe leczenie.

Reakcje nadwrażliwości. U pacjentów stosujących ewerolimus obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące m. in.: anafilaksję, duszność, zaczerwienienie twarzy, ból w klatce piersiowej lub obrzęk naczynioruchowy (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami oddychania lub bez tych zaburzeń).

Owrzodzenie jamy ustnej. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Votubia[®] obserwowano owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. W takich przypadkach zalecane jest leczenie miejscowe, należy jednak unikać stosowania płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol lub wodę utlenioną, ponieważ mogą one zaostrzać objawy. Nie należy stosować leków przeciwgrzybiczych, jeżeli nie zdiagnozowano zakażenia grzybiczego.

Krwotok. U pacjentów leczonych ewerolimusem ze wskazań onkologicznych zgłaszano poważne przypadki krwotoku, niektóre z nich zakończone zgonem. Nie zgłoszono żadnego przypadku poważnego krwotoku nerkowego u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym.

Przypadki niewydolności nerek. U pacjentów leczonych ewerolimusem obserwowano przypadki niewydolności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek), niektóre ze skutkiem śmiertelnym. Należy kontrolować czynność nerek szczególnie u pacjentów, u których występują inne czynniki ryzyka, które dodatkowo mogą zaburzać czynność nerek.

Badania laboratoryjne. *Czynność nerek.* W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy, najczęściej niewielkie i białkomocz. *Stężenie glukozy i lipidów we krwi.* W badaniach klinicznych obserwowano przypadki hiperglikemii, hiperlipidemii i hipertriglicydemii. *Parametry hematologiczne.* W badaniach klinicznych zgłaszano zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby limfocytów, neutrofilii i płytek krwi.

Votubia® (everolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwysięłkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Zaburzenia czynności wątroby. Produkt leczniczy **Votubia®** nie jest zalecany do stosowania u pacjentów:

- z naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki w przebiegu stwardnienia guzowatego oraz jednocześnie występującymi ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh), chyba, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko,
- w wieku ≥ 18 lat z gwiaździakiem podwysięłkowym olbrzymiokomórkowym i jednocześnie występującymi ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh),
- w wieku < 18 lat z gwiaździakiem podwysięłkowym olbrzymiokomórkowym i jednocześnie występującymi zaburzeniami czynności wątroby (A, B i C wg skali Child-Pugh).

Szczepienia. W trakcie leczenia produktem leczniczym **Votubia®** należy unikać stosowania żywych szczepionek.

Laktoza. Produkt leczniczy **Votubia®** nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Komplikacje związane z gojeniem się ran. Utrudnione gojenie się ran to działanie niepożądane, które występuje w przypadku zastosowania pochodnych rapamycyny, w tym produktu leczniczego **Votubia®**. Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania produktu leczniczego **Votubia®** w okresie okołoperacyjnym.

Ciąża i płodność. Nie ma wystarczających danych na temat stosowania leku everolimus u kobiet w ciąży. Nie zaleca się podawania preparatu zawierającego everolimus kobietom w ciąży i kobietom w okresie rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji. Nie wiadomo, czy everolimus powoduje niepłodność u mężczyzn i kobiet, jednak u kobiet obserwowano wtórny brak miesiączki i związane z tym zaburzenia odnośnie poziomu hormonu luteinizującego (LH)/hormonu folikulotropowego (FSH). W oparciu o ustalenia niekliniczne, płodność mężczyzn może być zagrożona podczas leczenia everolimusem.

Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego **Votubia® [68]**

Najczęściej występujące działania niepożądane (obserwowane u więcej niż 1 na 10 pacjentów) w badaniach z zastosowaniem leku **Votubia®** to: zakażenia, zapalenie jamy ustnej (stan zapalny błony

wysięłającej 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.

Raporty FDA

FDA 2010 [69], FDA 2011 [70], FDA 2012[71]

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

Taylor 2012 [72], Nayernama 2012 [73]

Opracowania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania ewerolimus na podstawie badania EXIST-1 [1]-[23], badania rejestracyjnego [24]-[49] oraz informacji o działaniach niepożądanych występujących po wprowadzeniu leku do obrotu. 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 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

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



pediatrycznej raportowano również zaburzenia funkcji nerek, odrzucenie przeszczepu, nekrozy/wrzody oraz zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

FDA 2010 [74]

W związku z brakiem wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w populacji pacjentów pediatrycznych zalecane jest uzyskanie danych dotyczących długoterminowego wpływu terapii ewerolimusem na dzieci, w szczególności wpływu leku na ich wzrost i rozwój (badania wskazują, iż lek może wpływać negatywnie na rozwój młodych szczurów). W badaniach dotyczących zastosowania ewerolimusu w programie transplantacyjnym wykazano obniżenie poziomu testosteronu podczas terapii, mogące wpływać na niedoczynność gonad i również ten aspekt powinien zostać przebadany w populacji pacjentów pediatrycznych.

Raporty Health Canada

[75]

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 płuczny. 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, zatłoczony 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.

[76]

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 [24]-[49] 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.

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).

7.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA

Tiberio i wsp. 2011 [77]

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 i wsp. 2011 [78]

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 i wsp. 2013 [79]

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 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 i wsp. 2013 [80]

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]).

7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA EWEROLIMUSU STOSOWANEGO W POPULACJI PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM GUZOWATYM

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa ewerolimus w populacji pacjentów ze stwardnieniem guzowatym [67]-[78]. W terapii gwiaździanki podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego do działań niepożądanych występujących z częstością $\geq 30\%$ podczas terapii ewerolimusem (bez względu na stopień nasilenia), należą: zapalenie jamy ustnej, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego oraz gorączka [69], [70], [71], [76]. W badaniach klinicznych, do najczęściej występujących działań niepożądanych od 3 do 4 stopnia nasilenia (częstość występowania $\geq 1\%$), zaliczono: zakażenia, zapalenie jamy ustnej, neutropenię i brak miesiączki [67]. Ciężkie działania niepożądane, związane ze stosowaniem ewerolimus, obejmują: nieinfekcyjne zapalenie płuc, infekcje, niewydolność nerek [75]. Dodatkowo, w badaniach klinicznych bardzo często raportowano podniesienie poziomu cholesterolu [68]. W badaniu EXIST-1 raportowano wyższe ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji w populacji pacjentów < 3 roku życia w grupie przyjmującej ewerolimus względem placebo (46% vs 29%), stąd wymagane są długoterminowe wyniki badań stosowania ewerolimus w populacji pacjentów poniżej 3 roku życia [72], [73]. Dodatkowo, dalsze badania mają wykazać wpływ ewerolimus na wzrost i rozwój pacjentów pediatrycznych poddanych terapii tym lekiem [74]. Wyniki opublikowanej meta-analizy potwierdzają istotnie statystycznie wyższe ryzyko występowania zapalenia jamy ustnej oraz wysypki podczas terapii ewerolimusem względem braku jego stosowania [78]. Do najczęstszych i specyficznych wobec stosowania ewerolimus działań niepożądanych zaliczono: zapalenie jamy ustnej, nieinfekcyjne zapalenie płuc, wybrane zaburzenia metaboliczne, wysypkę i infekcje [79]. Należy podkreślić, iż raportowane działania niepożądane towarzyszące terapii ewerolimusem są w większości przypadków łatwe w leczeniu i rzadko mają ciężki charakter.

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 5 opracowań (badań) wtórnych dotyczących m.in. zastosowania ewerolimus w leczeniu chorych z gwiaździanką podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Odnaleziono:

- 3 przeglądy systematyczne [81], [82], [83],

- 2 raporty HTA [84], [85].

Charakterystyka oraz najważniejsze wnioski z ww. opracowań (badań) wtórnych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.7). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione poniżej.

8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych opisanych w referencjach [81]-[85], które dotyczyły zastosowania ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Wszystkie odnalezione opracowania (badania) wtórne opierają się na wynikach dwóch badań klinicznych stanowiących podstawę niniejszej analizy klinicznej (badanie rejestracyjne opisane w referencjach [24]-[49] oraz badanie kliniczne o akronimie EXIST-1 opisane w referencjach [1]-[23]). Wyniki tych badań, z których jedno (badanie o akronimie EXIST-1) jest randomizowaną, podwójnie zamaskowaną próbą kliniczną, kontrolowaną placebo wykazały, iż zastosowanie ewerolimusu prowadzi do zmniejszenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w analizowanej populacji pacjentów. Podkreślono, iż efekt ten przekłada się na korzyści kliniczne dla pacjentów, do których należy między innymi brak objawów wodogłowia i nadciśnienia wewnątrzczaszkowego. Zastosowanie ewerolimusu stanowi również alternatywę dla zabiegu chirurgicznego gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego, który może powodować liczne komplikacje, jednak jak dotychczas nie porównywano bezpośrednio skuteczności stosowania ewerolimusu i zabiegu chirurgicznego w analizowanej populacji, stąd dotychczasowe wskazanie obejmuje chorych niekwalifikujących się do operacji SEGA. Profil bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w analizowanych badaniach był korzystny, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były infekcje i zapalenie jamy ustnej, niestanowiące zagrożenia życia pacjentów i łatwo poddające się leczeniu [81]-[85].

9. DYSKUSJA

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) ewerolimusu (produkt leczniczy **Votubia®**) w porównaniu do wybranego komparatora – braku leczenia przyczynowego/ podania placebo w terapii pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

Niniejsze opracowanie zostało przygotowane w celu ubiegania się przez Wnioskodawcę o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Votubia® (ewerolimus) w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia [188].

Gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy (ang. *Subependymal Giant Cell Astrocytoma*; SEGA) to łagodny guz mózgu, powstający w ścianach bocznych komór, zwykle w okolicy otworu międzykomorowego Monro [155], [156]. Charakteryzuje go niski stopień złośliwości (I stopień według klasyfikacji WHO) i powolny wzrost. Podstawowe utkanie to komórki gemistocytopodobne i wyraźnie włóknkowe podścielisko, które makroskopowo tworzą guzki podwyściółkowe [24].

Ze względu na swoją lokalizację (okolicę 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 wiąże się z ryzykiem zgonu [157].

Leczenie gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego ograniczało się do niedawna do zabiegu chirurgicznego; w przypadku braku możliwości interwencji chirurgicznej postępowanie miało wyłącznie charakter objawowy. Odkrycie leków należących do grupy inhibitorów mTOR (ang. *mammalian Target Of Rapamycin*) m.in. preparatu zawierającego ewerolimus umożliwiło rozpoczęcie skutecznego leczenia farmakologicznego [153].

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR, który jest stosowany w terapii nowotworów nerkowokomórkowych i profilaktyce odrzucania przeszczepów. Z powodzeniem prowadzone są również badania nad zastosowaniem produktu ewerolimus w innych wskazaniach, w tym w leczeniu innych chorób onkologicznych (m.in. guza neuroendokrynnego trzustki i nowotworu gruczołu sutkowego) [67], [154], [161].

Komisja Europejska w dniu 2 września 2010 roku wydała warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej produktu leczniczego Votubia® (ewerolimus). Produkt leczniczy Votubia® został zarejestrowany przez Komisję Europejską jako pierwszy i jedyny (jak do tej pory) lek w analizowanym wskazaniu (leczenie pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego) [68], [162], [163], [164]. Ponadto, oceniany produkt leczniczy Votubia® w dniu 4 sierpnia 2010 roku otrzymał również desygnację Komitetu ds. Leków Sierocych jako lek sierocy w powyższym wskazaniu [68].

Wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez organizacje zajmujące się tematyką stwardnienia guzowatego takie jak: Amerykańskie Stowarzyszenie Chorych na Stwardnienie Guzowate (ang. *Tuberous Sclerosis Alliance*, TS Alliance) [166], Amerykańskie Towarzystwo ds. Walki z Rakiem, (ang. *American Cancer Society*, ACS) [167], dział amerykańskiej rządowej agencji *National Institutes of Health*, zajmujący się tematyką onkologiczną (ang. *National Cancer Society*, NCI) [168] oraz międzynarodowe wytyczne pod redakcją Prof. dr. hab. Sergiusza Józwiaka [153], jak również wytyczne amerykańskie [169] zalecają stosowanie ewerolimusu w leczeniu gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego. Do chwili obecnej Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes AOTM nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego *Votubia*® (ewerolimus, tabletki) stosowanego w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego [170].

W wyniku przeszukania medycznych baz danych, w ramach niniejszej analizy klinicznej zidentyfikowano i omówiono wyniki i wnioski z 1 randomizowanego, podwójnie zamaskowanego badania klinicznego III fazy (badanie o akronimie EXIST-1), w którym bezpośrednio porównywano zastosowanie interwencji wnioskowanej (ewerolimus) względem wybranego komparatora – placebo [1]-[23]. W analizie uwzględniono również inne publikacje tj.: badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej [24]-[49], opisy przypadków/serii przypadków [47], [50], [51], [52], [53]-[54], [55]-[56], [57]-[58], [59]-[60], [61], [62], [63], [64], [65], [66], publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [67]-[80] oraz opracowania (badania) wtórne [81]-[85].

Odnalezione w ramach przeglądu medycznych baz danych badanie kliniczne o akronimie EXIST-1 [1]-[23] było badaniem eksperymentalnym z randomizacją (podtyp IIA) według klasyfikacji doniesień naukowych, typu *superiority*. W skali GRADE metodyka badania o akronimie EXIST-1 została oceniona wysoko, a w skali *Jadad* badanie uzyskało wysoką ocenę 4 punktów. Metodyka i wyniki badania rejestracyjnego [24]-[49] ocenione zostały średnio – było to badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, jednak oceniano w nim liczne, istotne punkty końcowe i podano wyniki dla długiego okresu obserwacji (mediana - 45,7 miesiąca). Metodyka badań o niższej wiarygodności w skali GRADE została oceniona jako niska. Należy zaznaczyć, że uwzględnione badania o niższej wiarygodności [24]-[49], [50], [51], [52], [53]-[54], [55]-[56], [57]-[58], [59]-[60], [61], [62], [63], [64], [65], [66] nie zostały ocenione w skali NOS, ponieważ były to badania bez grupy kontrolnej [24]-[49] lub opisy przypadków/serii przypadków [50], [51], [52], [53]-[54], [55]-[56], [57]-[58], [59]-[60], [61], [62], [63], [64], [65], [66]. W przypadku tych badań nie stosuje się tej skali oceny wiarygodności.

Do badania o akronimie EXIST-1 włączono chorych w wieku 0-65 lat z gwiazdździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego, co zgodne jest z populacją docelową w stanie klinicznym wskazanym we wniosku obejmującą pacjentów z analizowanym schorzeniem bez względu na wiek. W związku z powyższym można uznać, że populacja oceniana w badaniu o akronimie EXIST-1 odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania ewerolimusu w analizowanym wskazaniu, jak również odpowiada populacji spełniającej kryteria włączenia i wykluczenia do proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [188], zatem jej reprezentatywność należy ocenić wysoko. Z kolei badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej przeprowadzone zostało w populacji pacjentów w wieku 3 lat i starszych z gwiazdździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), jednak w próbie klinicznej nie sprecyzowano, czy pacjenci kwalifikowali się do zabiegu chirurgicznego czy nie (we wstępnej charakterystyce populacji włączonej do badania rejestracyjnego podano jednak informację, że 4 [24], 5 [49] osób przeszło wcześniejszy zabieg chirurgiczny usunięcia SEGA).

Zastosowane w badaniach o akronimie EXIST-1 [1]-[23] i badaniu rejestracyjnym [24]-[49] początkowe dawki ewerolimusu wynosiły odpowiednio 4,5 lub 3,5 mg/m² na dobę i były dostosowywane w celu osiągnięcia stężenia leku we krwi w zakresie 5-15 ng/ml, co zgodne jest z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Votubia[®] (zgodnie z ChPL Votubia[®] zalecana początkowa dawka leku mieści się w przedziale od 2,5 mg do 7 mg odpowiednio dla powierzchni ciała <1,2 m² do >2,2 m²; również zalecane stężenie leku we krwi pacjentów, które starano się osiągnąć w uwzględnionych w analizie badaniach klinicznych było zbieżne z poziomem stężenia leku we krwi opisanym w ChPL Votubia[®]) [67]. Zatem, reprezentatywność interwencji również była wysoka, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanej dawki leku oraz możliwość jej dostosowania do potrzeb pacjentów.

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce, do obserwowanego w uwzględnionej randomizowanej próbie klinicznej stanowiącej podstawę niniejszej analizy jest duże, ze względu na wysoką reprezentatywność populacji i interwencji.

W badaniu klinicznym stanowiącym podstawę niniejszej analizy (badanie o akronimie EXIST-1 [1]-[23]) oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), m. in.: odpowiedź na leczenie dotycząca zmniejszenia objętości gwiazdździaka

podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (główny punkt końcowy badania), czas do wystąpienia progresji choroby, odpowiedź na leczenie dotycząca zmian skórnych oraz zmian w zakresie naczyń mięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym czy zmiana częstości napadów padaczkowych. W analizie profilu bezpieczeństwa oceniano ryzyko występowania m. in.: poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych; w tym podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem), jak również ryzyko zgonu czy rezygnacji z udziału w badaniu z powodu nadmiernej toksyczności zastosowanego leczenia. Okres obserwacji, dla którego przedstawiono wyniki w ramach badania o akronimie EXIST-1 wynosił 9,7 miesiąca - 42 tygodnie (mediana) dla populacji ogólnej (mediana ekspozycji na ewerolimus w grupie badanej wyniosła 41,9 tygodni, a mediana ekspozycji na placebo w grupie kontrolnej wyniosła 36,1 tygodni) [1]-[23]. Warto również podkreślić, iż z uwagi na wykazanie przewagi ewerolimusu nad placebo w głównej fazie badania o akronimie EXIST-1 (podwójnie zamaskowanej) rozpoczęto fazę przedłużoną badania, jednak na chwilę obecną brak dostępu do wyników z tej fazy [2].

Na podstawie przedstawionych wyników pochodzących z badania randomizowanego III fazy o akronimie EXIST-1 dowiedziono, iż ewerolimus powoduje istotną redukcję objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w porównaniu z zastosowaniem placebo. Przekłada się to na istotne statystycznie zwiększenie odsetka pacjentów, u których obserwowano znaczące zmniejszenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (o $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$) [1]-[23].

Uzyskane w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie EXIST-1 wyniki, potwierdzają wyniki wcześniejszego badania bez grupy kontrolnej, które stało się podstawą do rejestracji ewerolimusu w analizowanym wskazaniu (badanie [24]-[49]). Wykazano w nim, iż ewerolimus stosowany w populacji chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), w istotny statystycznie sposób redukuje objętość gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego względem wartości początkowej. Co istotne, obserwowany efekt utrzymywał się w długim okresie obserwacji (mediana 45,7 miesiąca) [24]-[49]. Efektywność kliniczna ewerolimusu w subpopulacji pacjentów poniżej 3 roku życia nie odbiegała od tej raportowanej w populacji ogólnej [22]-[23].

Ponieważ gwiaździaki podwyściółkowe olbrzymiokomórkowe dużych rozmiarów związane są z wyższą chorobowością pacjentów wynikającą z występującego wodogłowia oraz potencjalnie wyższym ryzykiem zgonu [171], zmniejszenie (nawet niewielkie) objętości SEGA przekłada się na korzyści kliniczne dla pacjentów. W związku z powyższym, wykazana w omawianych badaniach klinicznych redukcja objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego jest uważana za klinicznie istotny punkt końcowy [1]. Dodatkowo, zmniejszenie objętości gwiaździaka podwyściółkowego

olbrzymiokomórkowego wiąże się ze zmniejszeniem objawów nadciśnienia wewnątrzczaszkowego (m. in. drgawek), i jak zasugerowano w opracowaniu wtórnym, może potencjalnie wpływać na przeżycie całkowite pacjentów [84]. Autorzy opracowań (badań) wtórnych włączonych do niniejszej analizy, w oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do opracowania (badanie o akronimie EXIST-1 i badanie rejestracyjne), podkreślają, iż zawężenie populacji docelowej we wskazaniu do pacjentów niekwalifikujących się do operacji SEGA wynika z braku badań porównujących bezpośrednio zabieg chirurgiczny gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego z leczeniem ewerolimusem [81]-[85]. Należy mieć również na uwadze, że zabieg chirurgiczny gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego może powodować liczne komplikacje [2], [81]-[85]. Z uwagi m.in. na ten fakt Autorzy badania o akronimie EXIST-1 (pierwszego prospektywnego, badania eksperymentalnego z grupą kontrolną (placebo) przeprowadzonego w docelowej populacji pacjentów) nie wybrali na komparator do porównania z ewerolimusem leczenia chirurgicznego (neurochirurgii). Ponadto, w momencie opracowywania protokołu badania o akronimie EXIST-1 nie istniała żadna inna, zarejestrowana metoda leczenia farmakologicznego w tym wskazaniu [2], (na chwilę obecną ewerolimus nadal pozostaje jedyną zarejestrowaną w tym wskazaniu metodą leczenia farmakologicznego).

Stwardnienie guzowate jest chorobą o podłożu genetycznym, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący [2], [159]. Schorzenie to spowodowane jest mutacją w genach *TSC1* i *TSC2* (ang. *Tuberous Sclerosis Protein 1 i 2*) [2], [160]. Mutacje w obrębie genów *TSC1* i *TSC2* stwierdzone są u około 85% pacjentów spełniających kliniczne kryteria rozpoznania stwardnienia guzowatego. Mutacje w powyższych genach prowadzą do nadmiernej aktywacji kompleksu mTOR, co prowadzi do zaburzeń w procesach wzrostu i proliferacji komórek i nieprawidłowej syntezy białek [24]. W badaniu o akronimie EXIST-1 przeprowadzono analizę dotyczącą odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów z mutacjami w genach *TSC1* i *TSC2*. Ewerolimus redukował objętość gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego bez względu na status mutacji w genach *TSC*, jednak obserwowany efekt był silniejszy w grupie z mutacją w genie *TSC2* niż *TSC1* – odpowiednio 50% vs 29% [1]. Należy jednak podkreślić, iż wyniki uzyskane w powyższych subpopulacjach należy traktować z ostrożnością, ze względu na niewielkie liczebności chorych w poszczególnych grupach.

Mediana czasu do wystąpienia progresji gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego nie została osiągnięta w żadnej z grup w badaniu o akronimie EXIST-1. Z uwagi na brak wystąpienia przypadków progresji choroby w grupie badanej obserwowano istotną statystycznie przewagę ewerolimusu nad placebo w odniesieniu do czasu do wystąpienia progresji choroby [1].

U żadnego z pacjentów uczestniczących w badaniu rejestracyjnym nie obserwowano pojawienia się: nowych zmian nowotworowych związanych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym, pogorszenia wodogłowia czy nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, jak również żaden chory nie wymagał zastosowania zabiegu chirurgicznego lub innej formy terapii gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego. Podobnie w badaniu o akronimie EXIST-1 u żadnego z chorych nie istniała konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego pomimo zastosowanego leczenia [2]. Uniknięcie konieczności zabiegu chirurgicznego wiąże się z redukcją ryzyka wystąpienia komplikacji okołoperacyjnych, jak również ryzyka uszkodzeń mózgu podczas samej operacji neurochirurgicznej [24].

Dodatkowo zastosowanie ewerolimusu prowadziło do istotnej statystycznie poprawy w zakresie innych objawów towarzyszących stwardnieniu guzowatemu – zmniejszeniu wielkości naczyńkomięśniakotłuszczaków i zmian skórnych oraz zmniejszeniu objętości podwyściółkowych guzków okołokomorowych. Powyższe punkty końcowe również są istotne z klinicznego punktu widzenia. Redukcja objętości lub stabilizacja guzów typu naczyńkomięśniakotłuszczaki zlokalizowanych w nerkach, prowadzi do zmniejszenia chorobowości związanej z tego typu guzami, do których należą krwotoki nerkowe oraz przewlekła niewydolność nerek [1]. Warty podkreślenia jest fakt, iż niewydolność nerek jest jedną z wiodących przyczyn zgonów pacjentów ze stwardnieniem guzowatym (w populacji chorych w wieku od 30 lat wzwyż jest to główna przyczyna zgonów) [172]. Natomiast zmniejszenie nasilenia zmian skórnych towarzyszących stwardnieniu guzowatemu obserwowane w wyniku zastosowania ewerolimusu może redukować potrzebę leczenia tych zmian za pomocą chirurgii laserowej.

Padaczka jest najczęściej występującym objawem stwardnienia guzowatego, występującym u 80-90% pacjentów i ujawnia się zazwyczaj w pierwszym roku życia [173]. Jest ona zwykle oporna na leczenie, słabo odpowiada na terapię lekami przeciwdrgawkowymi i zwykle jest związana z opóźnieniem umysłowym [173]-[175]. Dane wskazują, iż ścieżka mTOR jest zaangażowana w występowanie napadów padaczkowych u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, a tym samym inhibitory mTOR mogą stanowić skuteczną metodę terapii tego typu padaczki [176]-[179]. Zmiany częstości napadów padaczkowych mogą być potencjalnie związane ze zmianami w dyfuzji w obrębie istoty białej mózgowia, obserwowanymi podczas terapii ewerolimusem w badaniu rejestracyjnym [25]. W badaniu tym obserwowano również istotne statystycznie zmniejszenie częstości napadów padaczkowych u pacjentów względem wartości początkowej, wskutek zastosowania ewerolimusu [24]-[49].

Należy podkreślić, iż redukcja częstości występowania napadów padaczkowych wskutek przyjmowania ewerolimusu, w konsekwencji może prowadzić do rzadszych konsultacji lekarskich oraz hospitalizacji (między innymi związanych z urazami głowy podczas ataków). Podanie ewerolimusu może poprawiać

kontrolę nad napadami, co redukuje uczucie ciągłego stresu związanego z występowaniem napadu padaczkowego nie tylko u samego pacjenta, ale także u jego najbliższego otoczenia. Zastosowanie leku ewerolimus redukując częstotliwość napadów padaczkowych zmniejsza tym samym konieczność stałej opieki rodziców nad dzieckiem chorym na stwardnienie guzowate.

W badaniu rejestracyjnym oceniano również jakość życia pacjentów, przy zastosowaniu kwestionariusza oceny jakości życia w padaczce dziecięcej (QOLCE), która nie wykazywała istotnych statystycznie zmian w porównaniu z wartością z początku badania [24]-[49]. Brak oceny parametru jakim jest jakość życia w badaniu randomizowanym o akronimie EXIST-1 stanowi niewątpliwie ograniczenie tego badania [1]-[23].

Profil bezpieczeństwa ewerolimusu obserwowany w badaniu randomizowanym o akronimie EXIST-1 był zgodny z tym obserwowanym w badaniu rejestracyjnym w populacji ogólnej ze stwardnieniem guzowatym, jak również z profilem bezpieczeństwa wykazanym w populacji pediatrycznej (z nawracającymi guzami litymi) [180], za wyjątkiem obserwowanych trzech przypadków wtórnego braku miesiączki w grupie dziewcząt w wieku 13 lat lub więcej. Efekt ten może być związany z inhibicją mTOR, która, jak wskazują dane, może odgrywać rolę w rozpoczęciu procesu dojrzewania [181]. W związku z powyższym, dalsze badania nad ewerolimusem (w tym również faza przedłużona badania o akronimie EXIST-1) skupiać się będą również na jego wpływie na wzrost i rozwój osobników młodocianych [1].

Do głównych działań niepożądanych, których ryzyko istotnie statystycznie zwiększało się w wyniku zastosowania ewerolimusu należały m. in.: owrzodzenie i zapalenie jamy ustnej oraz podniesienie poziomu cholesterolu. Obserwacje te zgodne są z danymi przedstawionymi w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa ewerolimusu. W terapii gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego do działań niepożądanych występujących z częstością $\geq 30\%$ (bez względu na stopień nasilenia) podczas stosowania ewerolimusu, należą: zapalenie jamy ustnej, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego oraz gorączka [69], [70], [71], [60]. Jednocześnie, w badaniach klinicznych bardzo często raportowano podniesienie poziomu cholesterolu [68]. Wyniki opublikowanej meta-analizy wskazują dodatkowo na istotnie statystycznie wyższe ryzyko występowania zapalenia jamy ustnej oraz wysypki podczas terapii ewerolimusem (w różnych wskazaniach) względem braku jego stosowania [78]. Należy podkreślić, iż raportowane działania niepożądane towarzyszące terapii ewerolimusem są w większości przypadków łatwe w leczeniu i rzadko mają ciężki charakter. W analizowanym badaniu o akronimie EXIST-1 oraz badaniu rejestracyjnym nie raportowano przypadków zgonu z powodu działań niepożądanych, a odsetek pacjentów kontynuujących terapię ewerolimusem w momencie zakończenia obserwacji (mediana 9,7

miesiąca – 42 tygodnie) wynosił 97% w badaniu o akronimie EXIST-1, potwierdzając korzystny profil bezpieczeństwa analizowanej terapii [1]-[23]. Należy podkreślić, że profil bezpieczeństwa ewerolimusu w leczeniu chorych poniżej 3 lat z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym oceniany w badaniu o akronimie EXIST-1 nie różnił się od obserwowanego w populacji ogólnej pacjentów; obserwowano jednak wysoki odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych (100%) [23]. Najczęściej raportowanymi w tej subpopulacji pacjentów działaniami niepożądanymi były: aftowe zapalenia jamy ustnej, infekcje górnych dróg oddechowych, wysypka i zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych [22]. Również analiza profilu bezpieczeństwa ewerolimusu w subpopulacjach pacjentów z różnych grup wiekowych wskazuje na porównywalną toksyczność terapii we wszystkich analizowanych przedziałach wiekowych, raportowano nieco wyższe ryzyko wystąpienia zakażeń/zarażeń pasożytami i zapalenia jamy ustnej u młodszych chorych [17].

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa ewerolimusu podkreślono wyższe ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji w populacji pacjentów <3 roku życia w grupie przyjmującej ewerolimus względem placebo (46% vs 29%) w badaniu o akronimie EXIST-1, stąd konieczność przeprowadzenia długoterminowych badań dotyczących stosowania ewerolimusu w populacji pacjentów poniżej 3 roku życia [72], [73]. Wyniki opisów przypadków/serii przypadków potwierdzają, iż ewerolimus w analizowanym wskazaniu jest skuteczną i bezpieczną terapią, a dodatkowo pozwala na opanowanie odpornej na leczenie padaczki [47], [50]-[59].

Jednym z ograniczeń badań włączonych do niniejszej analizy są niskie liczebności pacjentów (N=117 w badaniu o akronimie EXIST-1 oraz N=28 w badaniu rejestracyjnym). Należy jednak podkreślić, iż gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy klasyfikowany jest jako choroba ultrazadka, charakteryzująca się niską zachorowalnością. Dodatkowo stwardnienie guzowate jest chorobą złożoną o wielu różnorodnych objawach i niejednorodnym obrazie klinicznym, co utrudnia jego rozpoznanie. Kolejną trudność stanowi możliwość błędnej diagnozy gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego z powodu możliwości pomyłki z podwyściółkowymi guzkami okołokomorowymi w rozpoznaniu na podstawie MRI. Powyższe trudności ograniczają możliwość rekrutacji dużej liczby pacjentów do badań klinicznych dotyczących terapii w tym schorzeniu.

Na uwagę zasługuje również fakt, że zastosowanie preparatu ewerolimus w leczeniu podwyściółkowego gwiaździaka olbrzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego wiąże się z uzyskaniem bezpośrednich i pośrednich pozytywnych konsekwencji klinicznych i ekonomicznych, które szczegółowo zostały opisane w tabeli poniżej.

Tabela 20. Korzyści z zastosowania leku ewerolimus w gwiazdзиaku podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego [183].

Korzyści z zastosowania leku ewerolimus		
Ogółem	Kliniczne	Ekonomiczne
Redukuje potrzebę zastosowania innego leczenia w związku z wystąpieniem podwyściółkowego gwiazdзиaka olbrzymiokomórkowego	<ul style="list-style-type: none"> - pozwala na odłożenie w czasie konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznej resekcji guza (zabieg ten jest bardziej złożony i ryzykowny niż inne zabiegi neurochirurgiczne oraz wymaga długiego okresu rekonwalescencji), - zapobiega konieczności powtóronego zabiegu chirurgicznego, - redukuje ryzyko: utraty wzroku, powstania uszkodzeń mózgu w wyniku rozwinięcia się u pacjenta wodogłowa, komplikacji okołoperacyjnych oraz potencjalnej potrzeby leczenia się w kilku różnych ośrodkach specjalistycznych u wielu specjalistów 	<ul style="list-style-type: none"> - redukuje konieczność przeprowadzenia drogich zabiegów, minimalizując w ten sposób krótko- i długookresowe koszty leczenia, - obniża wydatki (niemedyczne i pośrednie) ponoszone na: transport, sprzęt czy utratę czasu związaną z wystąpieniem komplikacji w związku ze wzrostem podwyściółkowego gwiazdзиaka olbrzymiokomórkowego
Redukuje potrzebę leczenia chorób współistniejących	<ul style="list-style-type: none"> - redukuje częstość napadów padaczkowych, przez co pacjenci nie są zmuszeni do odbywania częstych konsultacji lekarskich, hospitalizacji czy stosowania wielu schematów leczenia, - zmniejszenie konieczności leczenia zmian typu <i>angiofibroma</i> za pomocą chirurgii laserowej, - zmniejszenie nasilenia objawów związanych z stwardnieniem guzowatym, które może wpłynąć na redukcję ryzyka wystąpienia depresji lub zaburzeń nastroju, które wymagają zastosowania dodatkowego leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> - redukuje koszty leczenia depresji i zaburzeń nastroju powstałych w związku z wystąpieniem schorzenia, - poprzez poprawę wyglądu <i>angiofibroma</i> możliwe jest obniżenie wydatków (niemedycznych i pośrednich) związanych z ich leczeniem
Poprawa funkcji poznawczych w porównaniu do stosowanej opieki standardowej	<ul style="list-style-type: none"> - zapobiega pogorszeniu funkcji poznawczych, - zapobiega ryzyku wystąpienia ciężkich zaburzeń poznawczych i problemów w porozumiewaniu się, które związane są z rozwojem/ pogorszeniem wodogłowa, - pomaga w łagodzeniu problemów z pamięcią i koncentracją, które mogą się pojawiać w związku z podaniem leków przeciwpadaczkowych redukujących częstość napadów, - redukuje częstość występowania depresji oraz myśli samobójczych związanych z pojawieniem się lub nasileniem u pacjentów zmian typu <i>angiofibroma</i>, - w dłuższej perspektywie czasu zmniejsza negatywny wpływ objawów stwardnienia guzowatego i powikłań chirurgicznych z nim związanych, pomagając pacjentom w porozumiewaniu się oraz prawidłowym funkcjonowaniu w społeczeństwie 	<ul style="list-style-type: none"> - obniżenie wydatków związanych z wizytami u psychologa i psychiatry, a także kosztów związanych z transportem do tych specjalistów oraz obniżenie kosztów związanych z utratą wydajności/ produktywności
Zapobiega powstaniu lub pogarszaniu się istniejącej już niepełnosprawności	<ul style="list-style-type: none"> - łagodzi nasilenie, barwę zmian typu <i>angiofibroma</i> w okolicy twarzy, - redukuje ryzyko powstania przemijających lub trwałych komplikacji okołoperacyjnych oraz redukuje możliwość wystąpienia niepełnosprawności związanej ze wzrostem guza, - redukuje fizyczne ograniczenia związane ze 	<ul style="list-style-type: none"> - redukuje konieczność zastosowania chirurgii laserowej, - uniknięcie wzrostu kosztów utrzymania, edukacji oraz ciężaru sprawowania opieki wynikającej z trwałych powikłań związanych z przeprowadzeniem zabiegu chirurgicznego, - potencjalnie zmniejsza możliwość utraty produktywności związanej z wystąpieniem

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiazdziakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



	wzrostem guza, przeprowadzonym zabiegiem chirurgicznym, lub stosowanymi lekami przeciwpadaczkowymi	wodogłowie oraz działań niepożądanych związanych z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych
Redukcja ryzyka obrażeń lub zgonu	<ul style="list-style-type: none"> - zapobiega powstaniu wodogłowie, które może zakończyć się zgonem w przypadku guzów nieoperacyjnych, - zapobiega powstaniu uszkodzeń mózgu, które mogą powstać podczas zabiegu chirurgicznego, - potencjalnie redukuje długoterminowe ryzyko zgonów związanych z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi oraz ryzyko urazów głowy lub urazów stomatologicznych 	<ul style="list-style-type: none"> - obniża koszty związane z wystąpieniem urazów powstałych w wyniku napadów padaczkowych, jak również związanych z długotrwałym leczeniem wodogłowie
Poprawa jakości życia	<ul style="list-style-type: none"> - wpływa na ogólną poprawę jakości życia (mierzoną za pomocą skali QOLCE), - poprzez redukcję częstości i nasilenia napadów padaczkowych łagodzi negatywny wpływ na jakość życia związaną z wykorzystaniem leków przeciwpadaczkowych, - zmniejsza nasilenie oraz przebarwienia zmian typu <i>angiofibroma</i> występujące w okolicy twarzy, przyczynia się do zmniejszenia izolacji społecznej oraz nasilenia objawów depresji 	<ul style="list-style-type: none"> - korzyści odniesione w zakresie polepszenia jakości życia mogą potencjalnie poprawić długoterminowe stosowanie się pacjentów do zaleceń w leczeniu schorzeń przewlekłych (takich jak padaczka, czy zmiany typu <i>angiofibroma</i>)
Zapobiega przyszłemu pogorszeniu jakości życia	<ul style="list-style-type: none"> - zapobiega stałemu obniżeniu jakości życia, która może pojawić się w wyniku wystąpienia komplikacji okołoperacyjnych, - zapobiega redukcji jakości życia związanej z wystąpieniem powikłań w związku z brakiem leczenia guza 	<ul style="list-style-type: none"> - potencjalnie pozwala uniknąć ograniczenia jakości życia osób niepełnosprawnych, które mogą utrudniać długoterminową produktywność
Poprawia samodzielność pacjentów (np. zdolność wykonywania pracy, ukończenia szkoły)	<ul style="list-style-type: none"> - potencjalnie redukuje zapotrzebowanie na korzystanie ze specjalnych szkół przystosowanych do nauki osób, u których występuje wodogłowie lub niekontrolowane napady padaczkowe, - ułatwia pacjentom samodzielne funkcjonowanie w dorosłym życiu, możliwość uzyskania pracy poprzez zmniejszenie powikłań związanych z wzrostem guza oraz poprawę kontroli napadów padaczkowych 	<ul style="list-style-type: none"> - mniejsze obciążenie finansowe dla rodziców
Redukcja psychologicznego obciążenia rodziców osób z SEGA	<ul style="list-style-type: none"> - lepsza kontrola napadów padaczkowych może przyczynić się do redukcji stresu rodziców, - potencjalnie zmniejsza ryzyko niepokoju oraz depresji u rodziców dzieci chorujących na to schorzenie, redukując konieczność stałej opieki rodziców nad dzieckiem chorym na stwardnienie guzowate 	<ul style="list-style-type: none"> - niepokój oraz depresja mogą prowadzić do powstawania dodatkowych kosztów związanych z ich leczeniem dla rodziców oraz mogą wpływać na ich pracę

Dodatkowe korzyści związane ze stosowaniem ewerolimusu obejmują uniknięcie ciężkich zaburzeń poznawczych związanych z wodogłowiem, a redukcja nasilenia objawów związanych ze stwardnieniem guzowatym może wpłynąć na zmniejszenie ryzyka rozwinięcia depresji lub zaburzeń nastroju, wymagających dodatkowego leczenia. Lek może również zwiększać samodzielność pacjentów, dzięki czemu są oni w stanie zakończyć edukację lub rozpocząć pracę. Zmniejsza konieczność korzystania z usług szkół przystosowanych do nauki osób z tego typu schorzeniami (padaczką, wodogłowiem). Pomaga pacjentom z gwiazdziakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym funkcjonować w

normalny sposób w społeczeństwie. Ewerolimus zapobiega także obniżeniu jakości życia związanej z możliwymi komplikacjami chirurgicznymi oraz powikłaniami w wyniku nieleczonego wzrostu guza. Podsumowując, dotychczas leczenie gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowego było ograniczone wyłącznie do zabiegu resekcji guza i stanowiło standard postępowania w tym schorzeniu, jednak w przypadku nieoperacyjnych guzów SEGA nie istniała żadna skuteczna forma terapii. Dzięki wprowadzeniu do terapii produktu leczniczego Votubia® (ewerolimus) pacjenci z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego mają dostęp do skutecznej terapii farmakologicznej. Zastosowanie ewerolimusu prowadzi nie tylko do istotnego statystycznie względem placebo zmniejszenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego, ale również prowadzi do poprawy w zakresie innych objawów stwardnienia guzowego, do których należą: napady padaczkowe, naczyniakomięśniakotłuszczaki zlokalizowane w nerkach czy zmiany skórne. Zmniejszenie objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia wodogłowia, prowadzącego nie tylko do poważnych zaburzeń poznawczych pacjenta, ale również do zgonu. Jednocześnie zastosowana terapia charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, co sprawia, że większość pacjentów jest w stanie kontynuować terapię przez długi okres czasu. Należy podkreślić, iż oceniany lek jest szczególnie istotny w terapii dzieci i młodzieży, u których częstość występowania stwardnienia guzowego jest dużo większa, niż w przypadku innych grup wiekowych. Ewerolimus stanowi jedyną możliwość leczenia w przypadku pacjentów, którzy nie mogą zostać poddani zabiegowi neurochirurgicznemu, stanowi więc przełom terapeutyczny w tym wskazaniu. Biorąc pod uwagę bardzo nieliczną populację chorych o dużych potrzebach zdrowotnych oraz brak terapii alternatywnych uzasadnione wydaje się zwiększenie dostępności dla pacjentów do skutecznej i bezpiecznej terapii ewerolimusem.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej (również uwzględnione, zidentyfikowane opracowania (badania) wtórne uwzględniają wyniki badania o akronimie EXIST-1 i badania rejestracyjnego).

Podstawowym ograniczeniem, które może wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest:

- odnalezienie jednego badania randomizowanego dotyczącego zastosowania leku ewerolimus w terapii gwiazdziaka 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 pierwszorzędowego punktu końcowego - czasu przeżycia całkowitego (oceniało się jednak inne ważne punkty końcowe, istotne klinicznie); ponadto należy podkreślić, iż 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 [1] oraz raporcie z badania dostarczonym przez Zamawiającego [2] Autorzy niniejszej analizy zaobserwowali różnice w przeliczanych wartościach procentowych pomiędzy publikacjami; w publikacji [1] wartości procentowe zostały zaokrąglone do pełnej liczby, a w referencji [2] podawane są wartości do jednego miejsca po przecinku; w różnice te nie wpływają na poprawność wnioskowania,
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielski, francuskim, niemieckim i polskim.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Badanie RCT (o akronimie EXIST-1):

- 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 [189],
- 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, jednak jak podkreślono powyżej badanie przeprowadzone zostało w populacji cierpiącej na chorobę ultraradką, stąd włączenie dużej grupy pacjentów nie było możliwe ze względu na niewielkie rozpowszechnienie choroby w populacji,
- w badaniu nie oceniano takich pierwszorzędowych 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,
- mediana okresu obserwacji w grupie badanej i kontrolnej różniła się: w grupie badanej 41,9 tygodni, w grupie kontrolnej 36,1 tygodnia (mediana),
- okres obserwacji dla przedstawionych wyników w populacji ogólnej był umiarkowanie długi (mediana 9,7 miesiąca – 42 tygodnie),
- 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 [49], 4/28 osób [24]).

Pozostałe badania o niższej wiarygodności były opisami przypadków lub serii przypadków i z definicji wiarygodność przedstawionych w nich wyników jest niska, niemniej stanowią cenne źródło danych dotyczących efektywności rzeczywistej (zastosowanie w praktyce klinicznej), uzupełniające wyniki dwóch powyższych badań.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

1. W randomizowanym badaniu o akronimie EXIST-1 [1]-[23] wykazano, że zastosowanie ewerolimusu w populacji pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w porównaniu z placebo. Obserwowany efekt jest istotny klinicznie, ponieważ redukcja objętości guza wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka powstania poważnego wodogłowa, które w konsekwencji może doprowadzić do zgonu pacjenta. Wyniki badania rejestracyjnego [24]-[49] potwierdzają, iż obserwowana podczas leczenia ewerolimusem redukcja gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego utrzymuje się w długim okresie czasu (mediana 45,7 miesiąca). Efektywność kliniczna ewerolimusu w subpopulacji pacjentów poniżej 3 roku życia nie odbiegała od tej raportowanej w populacji ogólnej [22]-[23].
2. Mediana czasu do wystąpienia progresji gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego nie została osiągnięta w żadnej z grup w badaniu o akronimie EXIST-1, jednak z uwagi na brak wystąpienia przypadków progresji choroby w grupie badanej obserwowano istotną statystycznie przewagę ewerolimusu nad placebo w odniesieniu do czasu do wystąpienia progresji choroby [1]-[23].
3. Wyniki randomizowanej próby klinicznej o akronimie EXIST-1 wskazują, iż zastosowanie ewerolimusu prowadzi również do istotnej statystycznie poprawy w zakresie innych objawów towarzyszących stwardnieniu guzowatemu (zmniejszenie wielkości naczyńkościennych naczyńkościennych i zmian skórnych). Również w odniesieniu do redukcji objętości naczyńkościennych naczyńkościennych obserwowany efekt jest istotny klinicznie, gdyż zmniejsza m. in. ryzyko wystąpienia przewlekłej niewydolności nerek stanowiącej jedną z podstawowych przyczyn zgonów pacjentów ze stwardnieniem guzowatym [1]-[23].

4. W badaniu rejestracyjnym wykazano również zmniejszenie częstości napadów padaczkowych względem wartości początkowej, wskutek zastosowania ewerolimus. Obserwowany efekt jest istotny z klinicznego punktu widzenia, ze względu na fakt, iż padaczka towarzysząca stwardnieniu guzowatemu jest zwykle oporna na leczenie standardowymi lekami przeciwpadaczkowymi [24]-[49].
5. Profil bezpieczeństwa stosowania ewerolimus w analizowanym wskazaniu jest korzystny, co przejawia się wysokim odsetkiem pacjentów kontynuujących terapię w długim okresie obserwacji (97% w badaniu randomizowanym po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 9,7 miesiąca – 42 tygodnie). Do najczęściej występujących działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu ewerolimus w populacji pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym należą: zapalenia i owrzodzenia jamy ustnej, infekcje, a także podniesienie poziomu cholesterolu. Należy podkreślić, iż raportowane działania niepożądane towarzyszące terapii ewerolimusem są w większości przypadków łatwe w leczeniu i nie powodują zagrożenia życia pacjentów.
6. Wyniki i wnioski z uwzględnionych badań o niższej wiarygodności [50]-[66] potwierdzają, iż ewerolimus jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w analizowanej populacji, stanowiąc alternatywę dla zabiegu chirurgicznego gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego.
7. Wnioski z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [67]-[80] skłaniają do uznania preparatu ewerolimus za bezpieczną i dobrze tolerowaną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z podwyściółkowym gwiaździakiem olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, jak również w innych wskazaniach onkologicznych.
8. Przytoczone wnioski z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych [81]-[85], w których oparto się na wynikach badania randomizowanego o akronimie EXIST-1 oraz badania rejestracyjnego, uznają ewerolimus za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną u pacjentów z podwyściółkowym gwiaździakiem olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego.
9. Podsumowując, na podstawie wyników przedstawionych w niniejszej analizie stwierdzono, że podawanie leku ewerolimus u chorych z podwyściółkowym gwiaździakiem olbrzymiokomórkowym stanowi skuteczną i bezpieczną opcję leczenia będącą jedyną możliwością terapeutyczną w przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznej resekcji guza.

12. BIBLIOGRAFIA

A. Pierwotne, randomizowane badanie kliniczne włączone do analizy klinicznej

Badanie o akronimie EXIST-1: everolimus vs placebo

- [1] 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. *Lancet*. 2013 Jan; 12;381(9861):125-32.
- [2] 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.
- [3] <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=5503>, (stan na: luty 2014).
- [4] 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].
- [5] Everolimus treatment of subependymal giant cell astrocytomas (SEGAs) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): the EXIST-1 trial. International TSC Research Conference; July 2011, Washington, D.C.
- [6] Bebin M, Franz DN, Sahmoud T i wsp. Everolimus in Subependymal Giant Cell Astrocytomas Associated With Tuberous Sclerosis Complex: Results of EXIST-1, A Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Trial. ESMO 2011 [prezentacja pp].
- [7] Bebin M, Franz DN, Sahmoud T i wsp. Everolimus in subependymal giant cell astrocytomas (SEGA) associated with Tuberous Sclerosis Complex (TSC): Results of EXIST-1, a double-blind placebo-controlled phase III trial. *European Journal of Cancer*. 2011(47) SUPPL. 2(4-5); abstract.
- [8] Bissler J, Franz D, Stein K i wsp. Effect of everolimus, an oral mtor inhibitor, on angiogenic biomarkers in patients with tuberous sclerosis complex (TSC) and skin lesions. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013(68):4 SUPPL. 1 (AB48); abstract.
- [9] Jozwiak S, Belousova E, Sparagana S i wsp. Everolimus in the treatment of subependymal giant cell astrocytomas (SEGAs) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): The EXIST-1 trial. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2012;(54) SUPPL. 4 (109); abstract.
- [10] Franz DN, Kingswood C, Jozwiak S i wsp. Effect of everolimus on angiogenic biomarkers in patients with tuberous sclerosis complex (TSC): Results from EXIST-1 and EXIST-2. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;(30):15 SUPPL. 1; abstract.
- [11] Jansen A, Jozwiak S, Belousova E i wsp. Effect of everolimus therapy on renal angiomyolipoma response in patients with tuberous sclerosis complex being treated for subependymal giant cell astrocytoma: Exploratory results from EXIST-1. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;(27) SUPPL. 2 (325); abstract.
- [12] Franz D, Belousova E, Frost M i wsp. Everolimus for the treatment of renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex being treated for subependymal giant cell astrocytoma. *Neurology*. 2012;(78):1; abstract.
- [13] Jozwiak S, Belousova E, Kingswood C i wsp. The effect of everolimus on renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex being treated for subependymal giant cell astrocytoma. *European Urology*, 2012; SUPPL 11:1 (74-74a); abstract.
- [14] Sparagana S, Belousova E, Jozwiak S i wsp. Everolimus treatment of subependymal giant cell astrocytomas (SEGAs) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): The EXIST-1 trial. *Neuro-Oncology*. 2011; 13 SUPPL. 3(50); abstract.
- [15] Kingswood J, Jozwiak S, Belousova E i wsp. Effect of everolimus on renal angiomyolipoma (AML) in patients with tuberous sclerosis complex (TSC) being treated for subependymal giant cell astrocytoma (SEGA). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013; 28 SUPPL. 1 (i316); abstract.
- [16] Franz D, Lam D, Cauwel H i wsp. Effect of everolimus on subependymal nodules (SENs) and tubers in patients with subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Results from the EXIST-1 trial. *Neurology*. 2013(80):1 Meeting Abstracts.

- [17] Jozwiak S, Brechenmacher T, Segal S i wsp. Safety of everolimus by age category for subependymal giant cell astrocytomas (SEGAs) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Results from the EXIST-1 trial. *Eu J Paediatr Neurol.* 2013; 17(SUPPL. 1):S119.
- [18] Sallas W, Chiparus O, Cheung W i wsp. Population PK-PD modeling of everolimus in the treatment of patients with tuberous sclerosis complex (TSC) who have subependymal giant cell astrocytomas (SEGA). *J Pharmacokinetics Pharmacodynamics* 2013; 40(SUPPL. 1):S40-S41.
- [19] 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. *Eu J Paediatr Neurol.* 2013; 17(SUPPL. 1):S44.
- [20] Efficacy and Safety of Everolimus (RAD001) in Patients of All Ages With Subependymal Giant Cell Astrocytoma Associated With Tuberous Sclerosis Complex (TSC)(EXIST-1); protokół: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00789828>, wyniki: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00789828>, (stan na: luty 2014).
- [21] Kotulska K, Chmielewski D, Borkowska J i wsp. Efficacy and safety of everolimus treatment for subependymal giant cell astrocytoma in children under 3 years with tuberous sclerosis complex. *Developmental Medicine and Child Neurology.* 2012; 54 SUPPL. 4(73); abstract.
- [22] 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). *Eu J Paediatr Neurol.* 2013; 17(SUPPL. 1):S119.
- [23] 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. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2013; 17(5):479-85.

B. Nierandomizowane badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej

- [24] Krueger DA, Care MM, Holland K i wsp. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis, *N Engl J Med.* 2010 Nov;4;363(19):1801-11.
- [25] Tillema JM, Leach JL, Krueger DA i wsp. Everolimus alters white matter diffusion in tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 2012 Feb;21;78(8):526-31.
- [26] Franz DN, Care MM, Holland-Bouley K i wsp. Treatment with everolimus reduces seizure activity and alters white matter microarchitecture in patients with tuberous sclerosis complex (TSC). *Epilepsia.* 2011;52 SUPPL. 6 (196) abstract.
- [27] Franz DN, Krueger DA, Care MM i wsp. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas (SEGAs) in tuberous sclerosis (TS). *J Clin Oncol.* 2010; 28:15s; SUPPL. (2004); abstract.
- [28] Mehrotra N, Pfuma E, Garnett C i wsp. Exposure-response analysis as evidence for anti-tumor activity of everolimus in the treatment of patients with subependymal giant-cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis (TS). *Journal of Clinical Oncology.* 2011;29:15 SUPPL. 1 (9550); abstract.
- [29] Franz D, Tillema J, Leach J i wsp. Effect of everolimus on subependymal giant-cell astrocytoma (SEGA) tumor volume, seizure activity and white matter in patients with tuberous sclerosis complex (TSC). *Neuro-Oncology.* 2011;13 SUPPL. 1 (i29); abstract.
- [30] Franz DN, Agricola KD, Tudor CA i wsp. Everolimus therapy for subependymal giant-cell astrocytomas (SEGAs) associated with tuberous sclerosis complex (TSC) following surgical resection and tumor recurrence. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2011;15 SUPPL. 1 (S68); abstract.
- [31] Krueger DA, Sahmoud T, Cheung W i wsp. Everolimus therapy shows dose proportionality in patients with tuberous sclerosis complex (TSC) treated for subependymal giant-cell astrocytomas (SEGAs). *European Journal of Paediatric Neurology.* 2011;15 SUPPL. 1 (S69); abstract.

- [32] Franz DN, Krueger DA, Care MM i wsp. Effect of everolimus on tuberous sclerosis-related lesions in the brain. *Neuro-Oncology*. 2010;12 SUPPL. 4 (iv76); abstract.
- [33] Krueger DA, Care MM, Holland-Bouley K i wsp. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas (SEGAs) in tuberous sclerosis (TS). *Annals of Neurology*. 2010;68 SUPPL. 14 (S93-S94); abstract.
- [34] Tillema JM, Krueger D, Leach J i wsp. Effect of everolimus on normal-appearing white matter (WM) in patients with tuberous sclerosis (TS). *Annals of Neurology*. 2010;68 SUPPL. 14 (S65); abstract.
- [35] Tillema JM, Franz DN, Krueger D i wsp. Effect of everolimus on normal-appearing white matter in patients with tuberous sclerosis (TS). *Epilepsy Currents*. 2011;11:1 SUPPL. 1; abstract.
- [36] Franz DN, Care MM, Holland-Bouley K i wsp. Everolimus reduced seizure activity and altered the microarchitecture of CNS white matter in patients with tuberous sclerosis complex. *Annals of Neurology*. 2011;70 SUPPL. 15 (S118); abstract.
- [37] Franz DN, Tillema JM, Caré MM i wsp. Everolimus reduces seizure activity in patients with tuberous sclerosis complex (TSC). *European Journal of Neurology*. 2011;18 SUPPL. 2 (568); abstract.
- [38] Krueger D, Care MM, Holland-Bouley K i wsp. Effect of everolimus on seizure activity in patients with tuberous sclerosis (TS). *Epilepsy Currents*. 2011;11:1 SUPPL. 1; abstract.
- [39] Wilfong AA, Sahin M, Bissler J i wsp. Role of the mTOR inhibitor everolimus in treating patients with neurological manifestations of Tuberous Sclerosis Complex (TSC): Rationale and current clinical trials. *Epilepsy Currents*. 2011;11:1 SUPPL. 1; abstract.
- [40] Krueger DA, Care MM, Agricola K i wsp. Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. *Neurology*. 2013 Feb 5;80(6):574-80.
- [41] Krueger DA, Care MM, Holland K i wsp. Everolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex (TSC) patients with subependymal giant-cell astrocytoma (SEGA): Prospective long term results of the extension phase. *Epilepsy Currents*. 2012;12:1 SUPPL. 1; abstract.
- [42] Krueger D, Care M, Holland K i wsp. Long-term safety and efficacy of everolimus in patients with subependymal giant cell astrocytomas and in patients with tuberous sclerosis complex. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2012;54 SUPPL. 4 (110); abstract.
- [43] Krueger DA, Care MM, Holland K i wsp. Long-term safety and efficacy results of oral everolimus in patients with subependymal giant cell astrocytomas (SEGA) in tuberous sclerosis complex (TSC). *Neuro-Oncology*. 2011;13 SUPPL. 3 (iii60); abstract.
- [44] Krueger DA, Care MM, Holland-Bouley K i wsp. Long-term safety and efficacy of oral everolimus in the treatment of patients with subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex: Results from an open-label, extension phase of a prospective, phase I-II study. *Epilepsia*. 2011;52 SUPPL. 6 (11); abstract.
- [45] Krueger DA, Tillema J, Care MM i wsp. Everolimus showed long-term efficacy and safety in the extension phase of a prospective, openlabel phase I-II study of patients with subependymal giant-cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex. *Annals of Neurology*. 2011;70 SUPPL. 15 (S112); abstract.
- [46] 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. *Epilepsy Curr* 2013; 13(SUPPL. 1):115.
- [47] Novartis Oncology. International TSC Congress. September 6-9, 2012 Naples, Italy [prezentacja pp].
- [48] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00411619?term=NCT00411619&rank=1>, (stan na: luty 2014).
- [49] Berry PFA, Robson M, Cheung W i wsp. Ecerolimus (RAD 001) therapy of giant cell astrocytomas in patients with tuberous sclerosis complex. Full Clinical Study Report. Materiał dostarczony przez Zamawiającego.

C. Badania o niższej wiarygodności - opisy serii przypadków lub pojedynczych przypadków

- [50] Cardamone M, Flanagan D, Mowat D i wsp. Preliminary data on the use of MTOR inhibitors for management of refractory seizures and for the management of subependymal giant cell astrocytomas in patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2012;53 SUPPL. 5 (42); abstract.
- [51] Cardamone M, Mowat D, Kennedy S i wsp. Australian experience of mTor inhibitors for subependymal giant cell astrocytomas and refractory seizures in patients with tuberous sclerosis complex. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2012;54 SUPPL. 4 (106-7); abstract.
- [52] Mackel F, Fiedler B, Hahn A i wsp. Does the mTOR inhibitor everolimus influence the course of epilepsy in children with tuberous sclerosis complex? *Neuropediatrics* 2013; 44:FV14_07.
- [53] Yalon JM, Ben-Sira L, Constantini S i wsp. Regression of subependymal giant cell astrocytomas with RAD001 (Everolimus) in tuberous sclerosis complex. *Neuro-Oncology*. 2010;12:6 (ii86); abstract.
- [54] Yalon M, Ben-Sira L, Constantini S i wsp. Regression of subependymal giant cell astrocytomas with RAD001 (Everolimus) in tuberous sclerosis complex. *Child Nervous System*. 2011;27(1):179-81.
- [55] Józwiak S, Perek-Polnik M, Kotulska K i wsp. Effective everolimus treatment of inoperable, life-threatening SEGA in a patient with tuberous sclerosis. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2011;15 SUPPL. 1 (S70); abstract.
- [56] Perek-Polnik M, Józwiak S, Jurkiewicz E i wsp. Effective everolimus treatment of inoperable, life-threatening subependymal giant cell astrocytoma and intractable epilepsy in a patient with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012 Jan;16(1):83-5.
- [57] Cappellano AM, Senerchia A, Paiva P i wsp. Everolimus in the treatment of subependymal giant-cell astrocytomas. *Neuro-Oncology*. 2012; 14 SUPPL. 1 (i73); abstract.
- [58] Cappellano AM, Senerchia AA, Adolfo F i wsp. Successful everolimus therapy for SEGA in pediatric patients with tuberous sclerosis complex. *Child's Nervous System*. 2013; 29(12):2301-2305.
- [59] Aguilera D, Flamini R, Mazewski C i wsp. Response of subependymal giant cell astrocytoma with spinal cord metastasis to everolimus. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Oct 31. [Epub ahead of print].
- [60] Aguilera D, Flamini R, Mazewski C i wsp. Subependymal giant cell astrocytoma of the spinal cord and response to everolimus. *Neuro-Oncology*. 2012; 14 SUPPL. 1 (i155-i156); abstract.
- [61] Kotulska K, Borkowska J, Jozwiak S. Possible prevention of tuberous sclerosis complex lesions. *Pediatrics*. 2013 Jul;132(1): 239-42.
- [62] Schwerin-Nagel A, Ring E, Zebedin D i wsp. Tuberous sclerosis complex-successful therapy with everolimus. *Neuropediatrics* 2013; 44:PS15_1201.
- [63] Gipson TT, Jennett H, Wachtel L i wsp. Everolimus and intensive behavioral therapy in an adolescent with tuberous sclerosis complex and severe behavior. *Epilepsy and Behavior Case Reports* 2013; 1(1):122-125.
- [64] Verma S, Marcuccilli CJ. Progression to infantile spasms in an infant with tuberous sclerosis on vigabatrin and everolimus: A case report and review of literature. *Epilepsy Curr*. 2013; 13(SUPPL. 1):393-394.
- [65] 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. *J Child Neurol*. 2013 May; 28(5):602-7.
- [66] Wiemer-Kruel A, Woerle H, Strobl K i wsp. Everolimus for the Treatment of Subependymal Giant Cell Astrocytoma Probably Causing Seizure Aggravation in a Child with Tuberous Sclerosis Complex: A Case Report. *Neuropediatrics* 2013 Nov 29. [Epub ahead of print].

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [67] Charakterystyka produktu leczniczego - **Votubia®** (Everolimus), http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002311/WC500112238.pdf, (stan na: luty 2014).

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiazdziakiem podwyżściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- [68] Streszczenie EPAR dla społeczeństwa – Votubia® (Everolimus), http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002311/WC500112241.pdf, (stan na: luty 2014).

FDA

- [69] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022334s6lbl.pdf, (stan na: wrzesień 2013).
[70] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022344s9s10lbl.pdf, (stan na: wrzesień 2013).
[71] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022334s017lbl.pdf, (stan na: wrzesień 2013).
[72] <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM319355.pdf>, (stan na: wrzesień 2013).
[73] <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM316977.pdf>, (stan na: wrzesień 2013).
[74] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2010/022334s006ltr.pdf, (stan na: wrzesień 2013).

Health Canada

- [75] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/afinitor_fs_fd_142055-eng.php, (stan na: wrzesień 2013).
[76] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/afinitor_dhcpl_lapds_142055-eng.php, (stan na: wrzesień 2013).

Inne doniesienia naukowe

- [77] Tiberio D, Franz DN, Phillips JR. Regression of a cardiac rhabdomyoma in a patient receiving everolimus. *Pediatrics*. 2011 May;127(5):1335-7.
[78] Ramirez-Fort MK, Wu S, Lacouture ME. Risk of rash and stomatitis with everolimus, a mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor: A meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29:15 SUPPL.1; abstract.
[79] Grünwald V, Weikert S, Pavel ME i wsp. Practical management of everolimus-related toxicities in patients with advanced solid tumors. *Onkologie*. 2013;36(5):295-302.
[80] Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hematologic toxicities i patients with solid tumors treated with everolimus: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Oct;88(1):30-41.

E. Opracowania (badania) wtórne

Przeglądy systematyczne

- [81] Hallett L, Foster T, Liu Z i wsp. Burden of disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: Systematic review. *Current Medical Research and Opinion*. 2011; 27(8):1571-83.
[82] Lebowhl D, Thomas G, Lane HA i wsp. Research and innovation in the development of everolimus for oncology. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2011;6(3):323-38.
[83] Curran MP. Everolimus: in patients with subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *Paediatr Drugs*. 2012 Feb;14(1):51-60.

Raporty HTA

- [84] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002311/WC500112240.pdf, (stan na: wrzesień 2013).
[85] <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM320463.pdf>, (stan na: luty 2014).

F. Badania wykluczone z analizy klinicznej

- [86] Beaumont TL, Limbrick DD, Smyth MD. Advances in the management of subependymal giant cell astrocytoma. *Childs Nerv Syst.* 2012 Jul;28(7):963-8.
- [87] Franz DN. Everolimus: an mTOR inhibitor for the treatment of tuberous sclerosis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011 Aug;11(8):1181-92.
- [88] Lebowitz D, Anak O, Sahnouk T i wsp. Development of everolimus, a novel oral mTOR inhibitor, across a spectrum of diseases. *Ann NY Acad Sci.* 2013; 1291(1):14-32.
- [89] Franz DN. Everolimus in the treatment of subependymal giant cell astrocytomas, angiomyolipomas, and pulmonary and skin lesions associated with tuberous sclerosis complex. *Biologics: Targets and Therapy* 2013; 7(1):211-221.
- [90] Komotar RJ, Starke RM, Connolly ES i wsp. mTOR inhibitors in the treatment of subependymal giant-cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis. *Neurosurgery.* 2011 Apr;68(4):24-5.
- [91] Turner SG, Peters KB, Vredenburgh JJ i wsp. Everolimus tablets for patients with subependymal giant cell astrocytoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2011 Oct;12(14):2265-9.
- [92] Campen CJ, Porter BE. Subependymal Giant Cell Astrocytoma (SEGA) Treatment Update. *Curr Treat Options Neurol.* 2011 Aug;13(4):380-5.
- [93] Moavero R, Pinci M, Bombardieri R i wsp. The management of subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis: a clinician's perspective. *Childs Nerv Syst.* 2011 Aug;27(8):1203-10.
- [94] Wen PY. American Society of Clinical Oncology 2010: report of selected studies from the CNS tumors section, *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010 Sep;10(9):1367-9.
- [95] Stillman IO, Whalen JD, Sun P i wsp. Budget impact analysis of everolimus for the treatment of growing subependymal giant cell astrocytoma secondary to tuberous sclerosis complex *Value in Health.* 2011;14:3 (A203); abstract.
- [96] Tsai P, Sahin M. Mechanisms of neurocognitive dysfunction and therapeutic considerations in tuberous sclerosis complex *Current Opinion in Neurology.* 2011;24(2):106-13.
- [97] Hauptman J. From the bench to the bedside: Everolimus for subependymal giant cell astrocytomas in Tuberous sclerosis complex, optic nerve regeneration, targeted cytotoxins for gliomas *Surgical Neurology International.* 2011;2:1(2).
- [98] Franz DN, Bissler JJ, McCormack FX. Tuberous sclerosis complex: Neurological, renal and pulmonary manifestations, *Neuropediatrics.* 2010;41(5):199-208.
- [99] Geogerger B, Blockus H. Everolimus for astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Lancet.* 2013 Jan 12;381(9861):95-6.
- [100] Nawashiro H, Shinomiya N. Everolimus and giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med.* 2011 Feb 10;364(6):576-7; author reply 577.
- [101] Jia J, Xiong L, Chen S. Everolimus and giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med.* 2011 Feb 10;364(6):577.
- [102] Franz DN, Weiss BD. Molecular therapies for tuberous sclerosis and neurofibromatosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012 Jun;12(3):294-301.
- [103] Major P. Potential of mTOR inhibitors for the treatment of subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Aging (Albany NY).* 2011 Mar;3(3):189-91.
- [104] Geogerger B, Blockus H. Everolimus for astrocytomas in tuberous sclerosis complex *The Lancet.* 2013; 381(9861):95-96.
- [105] Albano L, Berthoux F, Moal MC i wsp. Incidence of delayed graft function and wound healing complications after deceased-donor kidney transplantation is not affected by de novo everolimus. *Transplantation.* 2009 Jul;15;88(1):69-76.
- [106] Amato RJ, Jac J, Giessinger S i wsp. A phase 2 study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. *Cancer.* 2009 Jun 1;115(11):2438-46.
- [107] Budde K, Neumayer HH, Lehne G i wsp. Tolerability and steady-state pharmacokinetics of everolimus in maintenance renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Oct;19(10):2606-14.

- [108] Calmus Y, Durrbach A. Everolimus de novo in liver transplantation. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009 Nov;33 SUPPL. 4:S247-52; abstrakt.
- [109] Castroagudín JF, Molina E, Romero R i wsp. Improvement of renal function after the switch from a calcineurin inhibitor to everolimus in liver transplant recipients with chronic renal dysfunction. *Liver Transpl.* 2009 Dec;15(12):1792-7.
- [110] Dantal J, Berthoux F, Moal MC i wsp. Efficacy and safety of de novo or early everolimus with low cyclosporine in deceased-donor kidney transplant recipients at specified risk of delayed graft function: 12-month results of a randomized, multicenter trial. *Transplant International.* 2010;23(11):1084-93.
- [111] De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L i wsp. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transpl.* 2009 Oct;15(10):1262-9.
- [112] De Simone P, Carari P, Precisi A i wsp. Conversion to everolimus monotherapy in maintenance liver transplantation: feasibility, safety, and impact of renal function. *European Society for Organ Transplantation.* 2009(22):279-86.
- [113] Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R i wsp. RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *New England Journal of Medicine.* 2003;349(9):847-58.
- [114] Engelen MA, Amler S, Welp H i wsp. Prospective study of everolimus with calcineurin inhibitor-free immunosuppression in maintenance heart transplant patients: results at 2 years. *Transplantation.* 2011 May 27;91(10):1159-65.
- [115] Gullestad L, Mortensen SA, Eiskjær H i wsp. Two-year outcomes in thoracic transplant recipients after conversion to everolimus with reduced calcineurin inhibitor within a multicenter, open-label, randomized trial. *Transplantation.* 2010 Dec 27;90(12):1581-9.
- [116] Kovarik JM, Eisen H, Dorent R i wsp. Everolimus in de novo cardiac transplantation: pharmacokinetics, therapeutic range, and influence on cyclosporine exposure. *J Heart Lung Transplant.* 2003 Oct;22(10):1117-25.
- [117] Kovarik JM, Snell GI, Valentine V i wsp. Everolimus in pulmonary transplantation: pharmacokinetics and exposure-response relationships. *J Heart Lung Transplant.* 2006 Apr;25(4):440-6.
- [118] Krämer BK, Neumayer HH, Stahl R i wsp. RADA2307 Study Group. Graft function, cardiovascular risk factors, and sex hormones in renal transplant recipients on an immunosuppressive regimen of everolimus, reduced dose of cyclosporine, and basiliximab. *Transplant Proc.* 2005 Apr;37(3):1601-4.
- [119] Lehmkuhl HB, Arizon J, Viganò M i wsp. Everolimus with reduced cyclosporine versus MMF with standard cyclosporine in de novo heart transplant recipients. *Transplantation.* 2009 Jul 15;88(1):115-22.
- [120] Levy G, Schmidli H, Punch J i wsp. Safety, tolerability, and efficacy of everolimus in De Novo liver transplant recipients: 12- and 36-month results. *Liver Transplantation.* 2006;12(11):1640-8.
- [121] Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM i wsp. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation.* 2005 Jul 27;80(2):244-52.
- [122] Masetti M, Rompianesi G, Montalti R i wsp. Effects of Everolimus Monotherapy on Hematological Parameters and Iron Homeostasis in De Novo Liver Transplant Recipients: Preliminary Results. *Transplantation Proceedings.* 2008;40(6):1947-9.
- [123] Molina AM, Ginsberg M, Sweeney S i wsp. Efficacy and safety of everolimus treatment in metastatic renal cell carcinoma. *American Journal of Hematology/ Oncology.* 2009;8:4.
- [124] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S i wsp. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* 2010 Sep 15;116(18):4256-65.
- [125] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S i wsp. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial *Lancet.* 2008;372(9637):449-56.
- [126] Salvadori M, Scolari MP, Bertoni E i wsp. Everolimus with very low-exposure cyclosporine a in de novo kidney transplantation: a multicenter, randomized, controlled trial. *Transplantation.* 2009 Nov 27;88(10):1194-202.
- [127] Silva Jr HT, Cibrik D, Johnston T i wsp. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *American Journal of Transplantation.* 2010;10(6):1401-13.

- [128] Snell GI, Valentine VG, Vitulo P i wsp. Everolimus versus azathioprine in maintenance lung transplant recipients: an international, randomized, double-blind clinical trial. *Am J Transplant*. 2006 Jan;6(1):169-77.
- [129] Starling RC, Hare JM, Hauptman P. Therapeutic drug monitoring for everolimus in heart transplant recipients based on exposure-effect modeling. *American journal of transplantation*. 2004;4(12):2126-31.
- [130] Stypmann J, Engelen MA, Eckernkemper S i wsp. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression using everolimus (certican) after heart transplantation: 2 years' follow-up from the university hospital Munster. *Transplantation Proceedings*. 2011;43(5):1847-52.
- [131] Tarhini A, Kotsakis A, Gooding W i wsp. Phase II study of everolimus (RAD001) in previously treated small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 Dec 1;16(23):5900-7.
- [132] Tedesco-Silva H Jr, Vitko S, Pascual J i wsp. 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2007 Jan;20(1):27-36.
- [133] Viganò M, Dengler T, Mattei MF i wsp. Lower incidence of cytomegalovirus infection with everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo cardiac transplant recipients: a randomized, multicenter study. *Transpl Infect Dis*. 2010 Feb;12(1):23-30.
- [134] Vitko S, Margreiter R, Weimar W i wsp. Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation*. 2004 Nov 27;78(10):1532-40.
- [135] Vitko S, Margreiter R, Weimar W i wsp. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant*. 2005 Oct;5(10):2521-30.
- [136] White DA, Camus P, Endo M i wsp. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Aug 1;182(3):396-403.
- [137] Xu B, Wu Y, Shen L i wsp. Two-dose-level confirmatory study of the pharmacokinetics and tolerability of everolimus in Chinese patients with advanced solid tumors. *J Hematol Oncol*. 2011 Jan 13;4:3.
- [138] Cheng S, Bartels U. Pathological findings of a subependymal giant cell astrocytoma following treatment with mammalian target of rapamycin (MTOR) inhibitor rapamycin. *Pediatric Blood and Cancer*. 2013;60 SUPPL. 2 (S81).
- [139] Bebin M, Franz DN, Sahnoud T, et al. Everolimus in subependymal giant cell astrocytomas (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): results of EXIST-1, a double-blind placebo-controlled phase 3 trial. *European Multidisciplinary Cancer Congress*; 2011 Sep 23-27; Stockholm; abstract.
- [140] Franz DN, Belousova E, Curatolo P i wsp. Results from a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of everolimus in subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex. *29th International Epilepsy Congress (IEC)*; 2011 28 Aug–1 Sep; Rome; abstract.
- [141] Krueger DA, Care MM, Holland K i wsp. Long-term safety and efficacy results from an extension phase of an open-label, prospective, phase 1/2 trial of oral everolimus in patients with subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Summit on Drug Discovery in TSC and Related Disorders: International TSC Research Conference*; 2011 Jul 6-9; Washington, DC; abstract.
- [142] Mukherjee D, Sarmiento JM, Ly D i wsp. Everolimus for astrocytomas in tuberous sclerosis. *Lancet*. 2013 Apr 13;381(9874):1274-5.
- [143] Franz DN. Everolimus for astrocytomas in tuberous sclerosis - author's reply. *Lancet*. 2013 Apr 13;381(9874):1275.
- [144] Yoon S, Ung N, Mehta N i wsp. Medical management with mtor inhibitors vs. Surgical resection: Comparison of clinical outcomes for subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) in tuberous sclerosis complex (TSC). *Neurology*. 2013(80):1 Meeting Abstracts.
- [145] Wiegand G, May TW, Ostertag P i wsp. Everolimus in tuberous sclerosis patients with intractable epilepsy: A treatment option? *Eu J Paediatr Neurol*. 2013; 17(6):631-638.
- [146] Józwiak S, Stein K, Kotulska K. Everolimus (RAD001): first systemic treatment for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *Future Oncol*. 2012 Dec; 8(12): 1515-23.

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiazdziakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[147] Kingwell K. Neuro-oncology: Everolimus for astrocytoma in tuberous sclerosis complex Nature Reviews Neurology. 2013 9:1 (6).

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

[148] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Technologii Medycznych (AOTM) http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf, (stan na: luty 2014 rok).

[149] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane-handbook.org, (stan na: luty 2014 rok).

[150] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

[151] Analiza Problemu Decyzyjnego **Votubia®** (ewerolimus, tabletki) stosowanego w leczeniu pacjentów z gwiazdziakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

[152] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna, 2008. [dostęp do wersji drukowanej].

[153] Józwiak S, Nabbout R, Curatolo P i wsp. Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. European Journal of Paediatric Neurology. 2013 Feb 4 pii: S1090-3798(12)00264-4.

[154] Herman Z. Leki immunosupresyjne; Hormony, Witaminy, Leki: przeciwnowotworowe, immunosupresyjne. Autakoidy. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. 2010:181-7.

[155] Clarke M, Foy A, Wetjen N i wsp. Imaging characteristic and growth of subependymal giant cell astrocytomas. Neurosurg Focus. 2006;1-4.

[156] Walecki J, Jurkiewicz E. Diagnostyka obrazowa nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. Polski Przegląd Neurologiczny. 2007;3(3):155-71.

[157] Farfał S, Marchelek M, Dutkiewicz G i wsp. Stwardnienie guzowate – klinika, diagnostyka, leczenie. Pol. Merk. Lek. 2004;XVI(96):859.

[158] Holmes GL, Stafstrom CE. Tuberous sclerosis complex and epilepsy: recent developments and future challenges. Epilepsia. 2007;04;48(4):617-30.

[159] Dróbka A, Rusin J. Stwardnienie guzowate. Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego. 2004;2(3):192-9.

[160] Bollo R, Berliner J, Fischer I i wsp. Extraventricular subependymal giant cell tumor in a child with tuberous sclerosis complex. Journal Neurosurgery Pediatrics. 2009;4(1):85-90.

[161] Tuberous Sclerosis Alliance, Subependymal giant cell astrocytomas, <http://www.tsalliance.org/>, (stan na: luty 2014).

[162] EMA, European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002311/human_med_001484.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, (stan na: luty 2014).

[163] Novartis <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2011/1544915.shtml>, (stan na: luty 2014).

[164] European Medicines Agency. Summary of opinion. **Votubia**, everolimus. EMA/CHMP/543900/2013.

[165] NINDS, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, http://www.ninds.nih.gov/disorders/tuberous_sclerosis/tuberous_sclerosis.htm, (stan na: luty 2014).

[166] TSA, Tuberous Sclerosis Alliance, Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) or subependymal giant cell tumor (SGCT) <http://www.tsalliance.org/>, (stan na: luty 2014).

[167] FDA, Food and Drug Administration <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm317490.htm>, (stan na: luty 2014).

[168] NCI, National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/child-astrocytomas/HealthProfessional/page4>, (stan na: luty 2014).

- [169] Cynthia J, Brenda E. Subependymal Giant Cell Astrocytoma (SEGA) Treatment Update. *Current Treatment Options Neurology*. 2011;13(4):380-5.
- [170] Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM), <http://www.aotm.gov.pl/>, (stan na: luty 2014).
- [171] de Ribaupierre S, Dorfmueller G, Bulteau C i wsp. Subependymal giant-cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease: when should we operate? *Neurosurgery*. 2007;60:83–9.
- [172] Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT i wsp. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clinic Proceedings*. 1991;66(8):792-6.
- [173] Holmes GL, Stafstrom CE. Tuberous Sclerosis Study Group. Tuberous sclerosis complex and epilepsy: recent developments and future challenges. *Epilepsia*. 2007;48:720-31.
- [174] Joźwiak S, Goodman M, Lamm SH. Poor mental development in patients with tuberous sclerosis complex: clinical risk factors. *Arch Neurol*. 1998;55:379-84.
- [175] Jóźwiak S, Kotulska K, Domańska-Pakieła D i wsp. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;15:424-31.
- [176] Wong M. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition as a potential antiepileptogenic therapy: from tuberous sclerosis to common acquired epilepsies. *Epilepsia*. 2010;51:27-36.
- [177] Jóźwiak S, Domańska-Pakieła D, Kotulska K i wsp. Treatment before seizures: new indications for antiepileptic therapy in children with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2007;48:1632-4.
- [178] Perek-Polnik M, Joźwiak S, Jurkiewicz E i wsp. Effective everolimus treatment of inoperable, life-threatening subependymal giant cell astrocytoma and intractable epilepsy in a patient with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;16:83-5.
- [179] Muncy J, Butler IJ, Koenig MK. Rapamycin reduces seizure frequency in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol*. 2009;24:477.
- [180] Fouladi M, Laningham F, Wu J i wsp. Phase I study of everolimus in pediatric patients with refractory solid tumors. *J Clin Oncol*. 2007;25:4806–12.
- [181] Roa J, Tena-Sempere M. Energy balance and puberty onset: emerging role of central mTOR signaling. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21: 519–28.
- [182] Prince HM, McCormack C, Ryan G i wsp. Bexarotene capsules and gel for previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma: results of the Australian patients treated on phase II trials. *Australas J Dermatol*. 2001;42(2):91-7.
- [183] Economic Value of Afinitor® / Votubia® For Treatment of Patients with SEGA Associated with TSC. Version 1.0 April 19, 2011 (dostarczone przez Zamawiającego).
- [184] Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1–12.
- [185] Grabowski M, Filipiak KJ. Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008.
- [186] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008; 336 (7651): 995-998.
- [187] Atkins D, Best D, Briss PA i wsp. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- [188] Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwójściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia. Propozycja programu lekowego NFZ (dostarczone przez Zamawiającego).
- [189] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J..Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2008.

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.....	31
Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie EXIST-1 i jego subanalizie, włączonych do niniejszej analizy klinicznej.....	33
Tabela 3. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) ewerolimusu względem placebo w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego; badanie o akronimie EXIST-1.....	38
Tabela 4. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu względem placebo w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego; badanie o akronimie EXIST-1.....	39
Tabela 5. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) ewerolimusu względem placebo w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego; badanie o akronimie EXIST-1.....	47
Tabela 6. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) ewerolimusu względem placebo w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego; badanie o akronimie EXIST-1.....	48
Tabela 7. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego; badanie o akronimie EXIST-1, subpopulacja pacjentów w wieku poniżej 3 lat.....	50
Tabela 8. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu względem placebo w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego; badanie o akronimie EXIST-1.....	51
Tabela 9. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego; badanie o akronimie EXIST-1, wyniki dla fazy otwartej, głównej części badania (pacjenci z grupy placebo, którzy po progresji choroby przeszli na leczenie ewerolimusem) [2].	64
Tabela 10. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego; badanie o akronimie EXIST-1, subpopulacja pacjentów w wieku poniżej 3 lat [23].....	65
Tabela 11. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu względem placebo w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego; badanie o akronimie EXIST-1 [17].....	66
Tabela 12. Charakterystyka punktów końcowych faktycznie ocenianych w ramach badania rejestracyjnego bez grupy kontrolnej włączonego do niniejszej analizy klinicznej.....	68
Tabela 13. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC); badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej.....	70
Tabela 14. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC); badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej.....	74
Tabela 15. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC); badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej [46].	76
Tabela 16. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC); badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej.....	78
Tabela 17. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC); badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej.#	81
Tabela 18. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC); badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej [46].	83
Tabela 19. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach dotyczących zastosowania ewerolimusu w populacji pacjentów ze stwardnieniem guzowatym [67].	86
Tabela 20. Korzyści z zastosowania leku ewerolimus w gwiaździaku podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego [183].....	104
Tabela 16. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania ewerolimusu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.....	124

Tabela 17. Strategia wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane dla zastosowania ewerolimusu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwysięłkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego (data ostatniego wyszukiwania: 04.02.2014 rok).....	124
Tabela 18. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania ewerolimusu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwysięłkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego (data ostatniego wyszukiwania: 04.02.2014 rok).....	126
Tabela 19. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwysięłkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.....	129
Tabela 20. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego.....	131
Tabela 21. Charakterystyka nierandomizowanego badania klinicznego (badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej).....	133
Tabela 22. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego.....	133
Tabela 23. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do nierandomizowanego badania klinicznego (badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej).....	135
Tabela 29. Charakterystyka badań klinicznych o niższej wiarygodności [47], [50], [51], [52], [53]-[54], [55]-[56], [57]-[58], [59]-[60], [61], [62], [63], [64], [65], [66].....	136
Tabela 30. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności [47], [50], [51], [52], [53]-[54], [55]-[56], [57]-[58], [59]-[60], [61], [62], [63], [64], [65], [66].....	139
Tabela 31. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.....	142
Tabela 27. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania o akronimie EXIST-1 [1]-[23].....	145
Tabela 28. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.....	145
Tabela 29. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego o akronimie EXIST-1, dotyczącego zastosowania ewerolimusu w porównaniu do placebo w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwysięłkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.....	146
Tabela 30. Ocena jakości danych z nierandomizowanego badania klinicznego bez grupy kontrolnej (badanie rejestracyjne) dotyczącego zastosowania ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwysięłkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC).....	147
Tabela 31. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.....	148
Tabela 32. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	148
Tabela 33. Opis skali GRADE.....	148
Tabela 34. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.....	148
Tabela 35. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.....	149
Tabela 36. Formularz ekstrakcji danych z badań.....	149

Spis schematów

Schemat 1. Wzmocniony kontrastowo osiowy obraz MRI gwiaździaka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego u dwóch pacjentów przed (panel A i C) oraz po (panel B i D) 12 tygodniach terapii ewerolimusem, wykonany z użyciem metody FLAIR (technika rezonansu magnetycznego z impulsem inwersji obliczonej na supresję sygnału z płynu, ang. <i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>).....	46
Schemat 2. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ewerolimusu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwysięłkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.....	128

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego *Votubia*® (ewerolimus, tabletki) w porównaniu do braku leczenia przyczynowego/ podania placebo w terapii pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [148] i *Cochrane Collaboration* [149] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [150]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2. osoby (K.F., N.W.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 11.04.-04.02.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 04.02.2014). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych. W przypadku opracowań (badań) wtórnych ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla problemu zdrowotnego oraz interwencji wnioskowanej.

Tabela 21. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania ewerolimusu w leczeniu pacjentów z gwiaździkiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>(Astrocytoma) OR (Astrocytomas) OR (Subependymal Giant Cell Astrocytoma) OR (Subependymal Giant Cell Astrocytomas) OR (Subependymal giant cell tumor) OR (Subependymal giant cell tumors) OR (SEGA) OR (SGCT) OR (Childhood Cerebral Astrocytoma) OR (Childhood Cerebral Astrocytomas) OR (Intracranial Astrocytoma) OR (Intracranial Astrocytomas) OR (Juvenile Astrocytoma) OR (Juvenile Astrocytomas) OR (Cerebral Astrocytoma) OR (Cerebral Astrocytomas) OR (Grade I Astrocytoma) OR (Grade I Astrocytomas) AND (Tuberous sclerosis) OR (Tuberous sclerosis complex) OR (Tuberous Sclerosis Complices) OR (Bourneville Syndrome) OR (Bourneville Disease) OR (Bourneville's Disease) OR (Epilepsia) OR (Epilepsias) OR (Bourneville Phacomatosis) OR (Phacomatosis Bourneville) OR (TSC)</i>
AND	
Interwencja wnioskowana (ewerolimus)	<i>(Everolimus) OR (votubia) OR (afinitor) OR (Certican) OR (xience) OR (xience v) OR (zortress) OR (SDZ RAD) OR (SDZ-RAD) OR (RAD 001) OR (RAD001) OR (rad 001a) OR (rad001a) OR (40 o (2 hydroxyethyl) rapamycin) OR (nvp rad 001) OR (nvp rad001)</i>
AND	
Komparator (technologia opojonalna)	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane; nie stosowano limitów.</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports Baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 22. Strategia wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane dla zastosowania ewerolimusu w leczeniu pacjentów z gwiaździkiem

Votubia® (everolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiazdziakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego (data ostatniego wyszukiwania: 04.02.2014 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik			
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³	
				Opracowania wtórne #	Badania pierwotne ##
Problem zdrowotny (populacja)					
#1	(Astrocytoma) OR (Astrocytomas) ^{1,3} astrocytoma/exp OR astrocytoma OR astrocytomas ²	29 535	23 378	31	233
#2	(Subependymal Giant Cell Astrocytoma) OR (Subependymal Giant Cell Astrocytomas) ^{1,3} subependymal AND giant AND ('cell'/exp OR cell) AND ('astrocytoma'/exp OR astrocytoma) OR (subependymal AND giant AND ('cell'/exp OR cell) AND astrocytomas) ²	28 033	587	3	2
#3	(Subependymal giant cell tumor) OR (Subependymal giant cell tumors) ^{1,3} subependymal AND giant AND ('cell'/exp OR cell) AND ('tumor'/exp OR tumor) OR (subependymal AND giant AND ('cell'/exp OR cell) AND tumors) ²	266	602	3	1
#4	(SEGA) OR (SGCT) ^{1,3} sega OR sgct ²	528	767	0	25
#5	(Childhood Cerebral Astrocytoma) OR (Childhood Cerebral Astrocytomas) ^{1,3} 'childhood'/exp OR childhood AND cerebral AND ('astrocytoma'/exp OR astrocytoma) OR ('childhood'/exp OR childhood AND cerebral AND astrocytomas) ²	27 978	246	1	1
#6	(Intracranial Astrocytoma) OR (Intracranial Astrocytomas) ^{1,3} intracranial AND ('astrocytoma'/exp OR astrocytoma) OR (intracranial AND astrocytomas) ²	28 113	1 945	13	7
#7	(Juvenile Astrocytoma) OR (Juvenile Astrocytomas) ^{1,3} 'juvenile'/exp OR juvenile AND ('astrocytoma'/exp OR astrocytoma) OR ('juvenile'/exp OR juvenile AND astrocytomas) ²	220	6 537	2	1
#8	(Cerebral Astrocytoma) OR (Cerebral Astrocytomas) ^{1,3} cerebral AND ('astrocytoma'/exp OR astrocytoma) OR (cerebral AND astrocytomas) ²	28 167	2 972	11	28
#9	(Grade I Astrocytoma) OR (Grade I Astrocytomas) ^{1,3} grade AND i AND ('astrocytoma'/exp OR astrocytoma) OR (grade AND i AND astrocytomas) ²	27 969	2 095	20	36
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9^{1, 2, 3}	29 996	23 998	31	258
#11	(Tuberous sclerosis) ^{1,3} tuberous AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis) ²	6 739	9 028	24	24
#12	(Tuberous sclerosis complex) OR (Tuberous Sclerosis Complices) ^{1,3} tuberous AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis) AND complex OR (tuberous AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis) AND complices) ²	6 739	2 840	13	12
#13	(Bourneville Syndrome) OR (Bourneville Disease) OR (Bourneville's Disease) ^{1,3} bourneville AND ('syndrome'/exp OR syndrome) OR (bourneville AND ('disease'/exp OR disease)) ²	6 762	646	1	0
#14	(Epioloia) OR (Epioloias) ^{1,3} 'epioloia'/exp OR epioloia OR epioloias ²	6 747	7 662	0	0
#15	(Bourneville Phacomatosis) OR (Phacomatosis Bourneville) ^{1,3} bourneville AND ('phacomatosis'/exp OR phacomatosis) OR ('phacomatosis'/exp OR phacomatosis AND bourneville) ²	6 740	79	0	0
#16	(TSC) ^{1,3} tsc ²	2 354	3 647	225	45
#17	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16^{1, 2, 3}	7 871	11 071	248	66
#18	#10 AND #17^{1, 2, 3}	498	767	1	3
Interwencja wnioskowana (everolimus)					
#19	(Everolimus) ^{1,3} 'everolimus'/exp OR everolimus ²	2 894	12 387	68	465
#20	(votubia) OR (afinitor) OR (Certican) OR (xience) OR (xience v) OR (zortress) ^{1,3} 'votubia'/exp OR votubia OR 'afinitor'/exp OR afinitor OR 'certican'/exp OR certican OR 'xience'/exp OR xience OR ('xience'/exp OR xience AND v) ² OR 'zortress'/exp OR zortress	2 942	12 387	19	112

#21	(SDZ RAD) OR (SDZ-RAD) ^{1,3} sdz AND rad OR 'sdz rad'/exp OR 'sdz rad' ²	2 902	12 183	2	5
#22	(RAD 001) OR (RAD001) OR (rad 001a) OR (rad001a) ^{1,3} rad AND 001 OR 'rad001'/exp OR rad001 OR (rad AND 001a) OR 'rad001a'/exp OR rad001a ²	2 972	13 009	26	75
#23	(40 o (2 hydroxyethyl) rapamycin) ^{1,3} 40 AND o AND 2 AND hydroxyethyl AND ('rapamycin'/exp OR rapamycin) ²	26	50	1	2
#24	(nvp rad 001) OR (nvp rad001) ^{1,3} nvp AND rad AND 001 OR (nvp AND ('rad001'/exp OR rad001)) ²	30	249	0	0
#25	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24^{1,2,3}	3 032	13 445	92	544
Razem (opracowania wtórne i pierwotne badania kliniczne)					
#26	#18 AND #25	42	141	0	2
#27	#26*	27	126	-	-
#28	#27 [^]	27	125	-	-

* zastosowane filtry: baza PubMed, baza Embase = Humans; baza Embase tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń; ^ publikacje w językach English, German, French, Polish; # przeszukane bazy w przypadku opracowań (badań) wtórnych: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects oraz Technology Assessment; ## przeszukane bazy w przypadku pierwotnych badań klinicznych: Cochrane Central Register of Controlled Trials; #, ## Word variations have been searched.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) pierwotnych i wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano pierwotne badania kliniczne oraz badania (opracowania) wtórne dotyczące zastosowania ewerolimusu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Zidentyfikowane pierwotne badania kliniczne dotyczyły bezpośredniego porównania ewerolimusu względem placebo w analizowanym wskazaniu, odszukano również badania o niższej wiarygodności spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 23. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania ewerolimusu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego (data ostatniego wyszukiwania: 04.02.2014 rok).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
------	-----------	----------------	-------

Votubia® (everolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiazdziakiem podwyściółkowym olbrzymiomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>everolimus</i>	6
<i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i>	#1	<i>everolimus and (subependymal giant cell astrocytoma)</i>	11
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	#1	<i>everolimus</i>	62
<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	#1	<i>everolimus AND (Subependymal giant cell astrocytoma)</i>	68
<i>European Society for Medical Oncology (ESMO)</i>	#1	<i>everolimus</i>	25
<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	#1	<i>everolimus AND (Subependymal giant cell astrocytoma)</i>	65
<i>Health Canada (HC)</i>	#1	<i>everolimus AND (Subependymal giant cell astrocytoma)</i>	3
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>	#1	<i>everolimus AND (Subependymal giant cell astrocytoma)</i>	11
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	#1	<i>everolimus</i>	6
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	#1	<i>everolimus</i>	25
<i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)</i>	#1	<i>everolimus</i>	5
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	#1	<i>everolimus</i>	1
<i>The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)</i>	#1	<i>everolimus</i>	0
<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>	#1	<i>everolimus</i>	0
<i>Thompson Micromedex®</i>	#1	<i>everolimus</i>	0
<i>Trip Database</i>	#1	<i>everolimus AND (Subependymal giant cell astrocytoma)</i>	18
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)	#1	<i>everolimus</i>	6
<i>U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov</i>	#1	<i>everolimus (Subependymal giant cell astrocytoma OR SEGA)</i>	7
http://www.novctrd.com	#1	<i>everolimus</i>	24

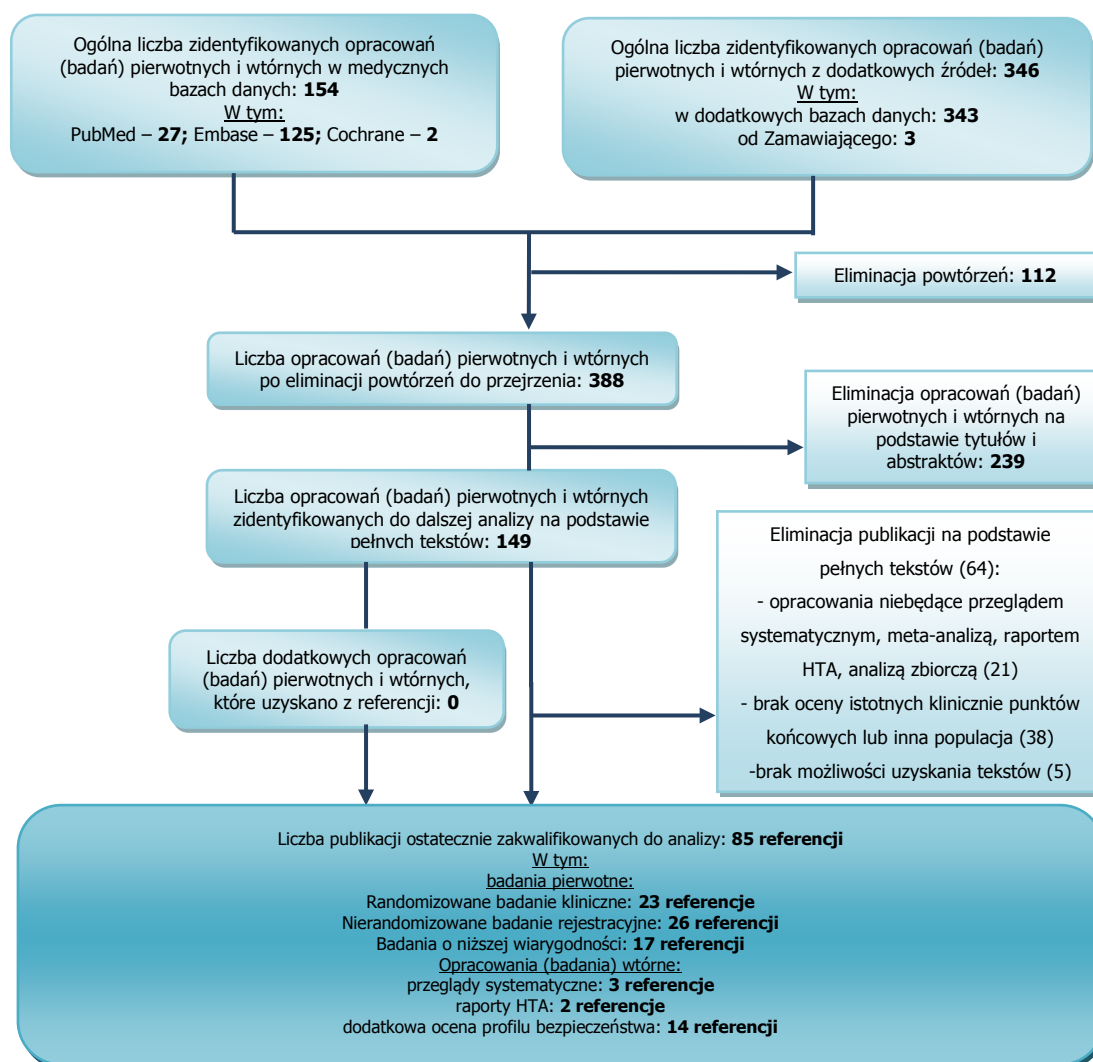
Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w

pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



Schemat 2. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ewerolimusu w leczeniu pacjentów z gwiazdkiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) pierwotnych oraz wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 85 referencji:

- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej ewerolimusu względem placebo [1]-[23],
- 1 nierandomizowane badanie bez grupy kontrolnej (badanie rejestracyjne) [24]-[49],
- 13 badań o niższej wiarygodności (opisy serii przypadków lub pojedynczych przypadków: [50], [51], [52], [53]-[54], [55]-[56], [57]-[58], [59]-[60], [61], [62], [63], [64], [65], [66], dodatkowo, w dokumencie dostarczonym przez Zamawiającego [47] odnaleziono opis dwóch przypadków, włączonych do opisu badań o niższej wiarygodności),
- 3 przeglądy systematyczne [81], [82], [83],
- 2 raporty HTA [84], [85],
- 14 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (ChPL [67], streszczenie EPAR [68], raporty FDA [69]-[74], raporty Health Canada [75]-[76], inne doniesienia naukowe [77]-[80]).

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania ewerolimusu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których ewerolimus podawano:
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane,
 - w połączeniu z innymi lekami,
- które dotyczyły badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 24. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia

operacyjnego.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Artykuły poglądowe	[86] Beaumont i wsp. 2012, [87] Franz 2011, [88] Lebwohl i wsp. 2013, [89] Franz 2013, [90] Komotar i wsp. 2011, [91] Turner i wsp. 2011, [92] Campen 2011, [93] Moavero i wsp. 2011, [94] Wen 2010, [95] Stillman i wsp. 2011, [96] Tsai 2011, [97] Hauptman 2011, [98] Franz i wsp. 2010, [99] Georger i wsp. 2013, [100] Nawashiro i wsp. 2011, [101] Jia i wsp. 2011, [102] Franz i wsp. 2012, [103] Major 2011, [104] Georger i wsp. 2013, [142] Mukherjee i wsp. 2013, [143] Franz 2013
Brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych lub inna populacja	[105] Albano i wsp. 2009, [106] Amato i wsp. 2009, [107] Budde i wsp. 2004, [108] Calmus i wsp. 2009, [109] Castroagudin i wsp. 2009, [110] Dantal i wsp. 2010, [111] De Simone i wsp. 2009, [112] De Simone i wsp. 2009, [113] Eisen i wsp. 2003, [114] Engelen i wsp. 2011, [115] Gullestad i wsp. 2010, [116] Kovarik i wsp. 2003, [117] Kovarik i wsp. 2006, [118] Kramer i wsp. 2005, [119] Lehmkuhl i wsp. 2009, [120] Levy i wsp. 2006, [121] Lorber i wsp. 2005, [122] Masetti i wsp. 2008, [123] Molina i wsp. 2009, [124] Motzer i wsp. 2010, [125] Motzer i wsp. 2008, [126] Salvadori i wsp. 2009, [127] Silva i wsp. 2010, [128] Snell i wsp. 2006, [129] Starling i wsp. 2004, [130] Stypmann i wsp. 2011, [131] Tarhini i wsp. 2010, [132] Tedesco-Silva 2007, [133] Vigano i wsp. 2010, [134] Vitko i wsp. 2004, [135] Vitko i wsp. 2005, [136] White i wsp. 2010, [137] Xu i wsp. 2011, [138] Cheng 2013 (pacjentka kwalifikująca się do zabiegu chirurgicznego), [144] Yoon i wsp. 2013 (pacjenci leczenia ewerolimusem lub syrolimusem – brak podania odrębnych wyników dla analizowanych leków), [145] Wiegand i wsp. 2013 (pacjenci z padaczką, nie oceniano zmian w SEGA)
Brak możliwości uzyskania pełnych tekstów	Abstrakty do badania EXIST-1 [139] Bebin i wsp. 2011, [140] Franz i wsp. 2011, abstrakt do badania rejestracyjnego [141] Krueger i wsp. 2011, opracowania wtórne: [146] Józwiak i wsp. 2013, [147] Kingwell i wsp. 2013

14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Votubia® (ewerolimus, tabletki) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [151].

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwysięłkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 25. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego.

Referencja	Typ badania	Populacja	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe (m.in.)	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[1]-[23] Badanie o akronimie EXIST-1.	Wieloośrodkowe (24 ośrodki kliniczne w 10 krajach), randomizowane, badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem próby, stratyfikacja z uwzględnieniem stosowania przez pacjentów leków przeciwpadaczkowych, indukujących uwalnianie enzymów, grupy równoległe, typu IIA ⁺ , <i>superiority</i> . Czas badania: sierpień 2009 – wrzesień 2010. Sponsor: <i>Novartis Pharmaceuticals</i> . Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.	Pacjenci, u których zdiagnozowano gwiaździaka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowe w przebiegu stwardnienia guzowego. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: ewerolimus, N=78. Grupa kontrolna: placebo, N=39. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: ewerolimus podawano początkowo w dawce 4,5 mg/m ² powierzchni ciała dziennie, następnie dawkowanie modyfikowano do uzyskania minimalnego stężenia leku we krwi w zakresie 5-15 ng/ml (dopuszczano możliwość modyfikacji dawki w przypadku nadmiernej toksyczności leczenia). Grupa kontrolna: placebo (nie podano schematu podań). Wyniki podano dla	<u>Okres leczenia:</u> wszyscy pacjenci otrzymywali ewerolimus lub placebo przez 6 miesięcy fazy podwójnie zamaskowanej – do czasu nadmiernej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu, utraty z badania lub progresji choroby (w przypadku wystąpienia udokumentowanej progresji podczas fazy zamaskowanej pacjenci z grupy placebo mieli możliwość rozpoczęcia przyjmowania ewerolimusu (bez zamaskowania). Po zakończeniu fazy randomizowanej (podwójnie zamaskowanej), wszyscy pacjenci mieli możliwość kontynuowania leczenia ewerolimusem w fazie otwartej, trwającej do 4 lat od momentu randomizacji ostatniego pacjenta do badania. <u>Okres obserwacji:</u> 4-5 lat. W referencjach [1]-[4] przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji, w fazie głównej badania – podwójnie zamaskowanej,	Grupa badana: 2 osoby (3%). Grupa kontrolna: 8 osób (21%). Łącznie: 10 osób (8,5%).	- odpowiedź na leczenie (dotycząca zmian objętości gwiaździaka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego [główny punkt końcowy badania]), - czas do wystąpienia progresji gwiaździaka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego - odpowiedź na leczenie (dotycząca nasilenia zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym), - odpowiedź na leczenie (dotycząca zmian w zakresie naczyń krwionośnych związanych ze stwardnieniem guzowatym), - zmiana częstości napadów padaczkowych, - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 0-65 lat, - rozpoznanie stwardnienia guzowego, -przynajmniej jedno ognisko gwiaździaka podwysięłkowego 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 nacisku o średnicy 1 cm lub więcej, pojawienie się lub powiększenie wodogłowia), - stabilny stan pacjenta, - brak konieczności operacji z powodu gwiaździaka podwysięłkowego 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. <u>Kryteria wyłączenia:</u> - konieczność operacji z powodu gwiaździaka podwysięłkowego 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, -niekontrolowana hiperlipidemia, -niekontrolowana cukrzyca, -pacjenci ze skłonnością do krwawienia lub przyjmujący doustnie antagonistów witaminy K,

		populacji FAS, PPA oraz populacji bezpieczeństwa (szczegółowe definicje tych populacji znajdują się w rozdziale 5.1.)	którego mediana wynosiła 9,7 miesiąca (42 tygodnie) - zbieranie wyników zakończono w marcu 2011 roku; 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]. W fazie otwartej głównej części badania okres ekspozycji na ewerolimus mieścił się w zakresie 90 do 377 dni [2]. Na chwilę obecną brak dostępu do wyników dotyczących przedłużonej fazy badania.			<ul style="list-style-type: none"> -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.
--	--	---	--	--	--	---

^ podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 26. Charakterystyka nierandomizowanego badania klinicznego (badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej).

Referencja	Typ badania	Populacja	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe (m.in.)	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[24]-[49] Badanie rejestracyjne.	Badanie nierandomizowane, prospektywne, otwarte, jednoramienne, faza I-II; przeprowadzone w jednym ośrodku klinicznym w Stanach Zjednoczonych. Podtyp badania IVA [^] . Czas badania: styczeń 2007-grudzień 2008. Sponsor: <i>Novartis</i> Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: średnia.	Pacjenci, u których zdiagnozowano podwyściółkowego gwiaździaka olbrzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego (N=28). <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: ewerolimus; N=28. <u>Schemat leczenia:</u> Dawka początkowa wynosiła 3.0 mg/m ² , i była stopniowo zwiększana do momentu osiągnięcia minimalnego stężenia leku we krwi 5-15 ng/ml. U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane zredukowano dawkę leku o 25%. Wyniki podano dla populacji FAS oraz populacji bezpieczeństwa (szczegółowe definicje tych populacji znajdują się w rozdziale 5.2.)	<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). <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.	Podczas pierwszych 6 miesięcy: N=1 (z powodu niestosowania się do zaleceń lekarza i pogorszenia objawów hiperkinety). W fazie przedłużonej: N=2 (z powodu częstotliwości wizyt kontrolnych), N=1 (z powodu uzyskania sukcesu terapeutycznego - zmniejszenie objętości gwiaździaka, o co najmniej 75%).	-zmiana objętości podwyściółkowego gwiaździaka olbrzymiokomórkowego o w porównaniu do wartości początkowej, -zmiana częstości napadów padaczkowych, -zmiany w strukturze istoty białej w wybranych regionach mózgu, -jakość życia, -profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> -wiek powyżej 3 roku życia, -zdiagnozowane stwardnienie guzowate (na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Gomez lub pozytywnego wyniku testu genetycznego), -wzrost podwyściółkowego gwiaździaka 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. <u>Kryteria wyłączenia:</u> -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.

[^] podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.

Tabela 27. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego.

Cecha	Badanie o akronimie EXIST-1, populacja ogólna [1]-[20]		Badanie o akronimie EXIST-1, populacja pacjentów poniżej 3 roku życia [21]-[23]
	Grupa badana N=78	Grupa kontrolna N=39	Grupa badana N=8
Wiek (mediana, zakres), lata	9,5 (1,0-23,9)	7,1 (0,8-26,6)	Bd.
Przedział wiekowy, n (%)	<3	13 (17%)	8 (100%)
	3-<18	55 (71%)	0 (0%)
	≥18	10 (13%)	0 (0%)
Płeć, n (%)	mężczyźni	49 (63%)	6 (75%)
	kobiety	29 (37%)	2 (25%)

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do Analizy Klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Pochodzenie etniczne, n (%)	rasa biała	73 (94%)	36 (92%)	Bd.
	rasa czarna	3 (4%)	1 (3%)	Bd.
	pozostałe	2 (3%)	2 (5%)	Bd.
Powierzchnia ciała (m ² ; mediana, zakres)		1,07 (0,42-2,16)	0,96 (0,40-2,14)	Bd.
Dwa lub więcej głównych cech stwardnienia guzowego, n (%)		78 (100%)	39 (100%)	Bd.
Stosowanie leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy, n (%)		15 (19%)	7 (18%)	Bd.
Drgawki w początkowym zapisie EEG, n (%)		27 (35%)	13 (33%)	Bd.
Zmiany skórne (jedna lub więcej), n (%)		72 (92%)	38 (97%)	0 (0%)
Obecność naczyńniakomięśniakotłuszczaków (jeden lub więcej), n (%)		30 (38%)	14 (36%)	0 (0%)
Wodogłowie, n (%)		8 (10%)	0 (0%)	Bd.
Wcześniejsze leczenie z powodu gwiądziaka podwysiółkowego olbrzymiokomórkowego, n (%)	ogółem	6 (8%)	2 (5%)	Bd.
	leki	0 (0%)	0 (0%)	Bd.
	zabieg chirurgiczny	6 (8%)	2 (5%)	Bd.
Pogorszenie gwiądziaka podwysiółkowego olbrzymiokomórkowego potwierdzone przez Centralny Komitet, n (%)	ogółem	66 (85%)	34 (87%)	Bd.
	stopniowy wzrost guza	63 (81%)	32 (82%)	Bd.
	nowe nacieki o średnicy 1 cm lub większej	7 (9%)	5 (13%)	Bd.
	pogorszenie lub pojawienie się nowego wodogłowia	5 (6%)	0 (0%)	Bd.
Liczba nacieków gwiądziaka podwysiółkowego olbrzymiokomórkowego, n (%)	0	2 (3%)	0 (0%)	Bd.
	1	40 (51%)	25 (64%)	Bd.
	2	34 (44%)	14 (36%)	Bd.
	3	1 (1%)	0 (0%)	Bd.
	≥4	1 (1%)	0 (0%)	Bd.
Objętość nacieków gwiądziaka podwysiółkowego olbrzymiokomórkowego (cm ³ , mediana, zakres)		1,63 (0,18-25,15)	1,30 (0,32-9,75)	Bd.
Status mutacji TSC, n (%)	TSC1 i TSC2	1 (1%)	0 (0%)	Bd.
	TSC1	10 (13%)	3 (8%)	Bd.
	TSC2	55 (71%)	29 (74%)	Bd.
	Brak	11 (14%)	7 (18%)	Bd.

Bd.-brak danych.

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwysięłkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 28. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do nierandomizowanego badania klinicznego (badanie rejestracyjne bez grupy kontrolnej).

Cecha		[24], [26]-[47], [49]	[25]	
		Grupa badana (ewerolimus) N=28	Grupa badana (ewerolimus) N=20	Grupa kontrolna* N=19
Wiek (mediana, zakres), lata		11 (3-34)	Bd.	Bd.
Przedział wiekowy, n (%)	3-<12	16 (57%)	Bd.	Bd.
	≥12-<18	6 (21%)	Bd.	Bd.
	≥18	6 (21%)	Bd.	Bd.
Płeć, n (%)	mężczyźni	17 (61%)	14 (70,0%)	14 (73,7%)
	kobiety	11 (39%)	6 (30,0%)	5 (26,3%)
Liczba nacieków podwysięłkowego gwiaździaka olbrzymiokomórkowego, n (%)	1	15 (54%)	Bd.	Bd.
	2	13 (46%)	Bd.	Bd.
Diagnoza, n (%)	dwustronny gwiaździak wodogłowie	12 (43%)	Bd.	Bd.
	naczyniakowłókniak twarzy	6 (21%)	Bd.	Bd.
		25 (89%)	Bd.	Bd.
Wcześniejsza terapia lub chirurgia podwysięłkowego gwiaździaka olbrzymiokomórkowego, n (%)#	zabieg chirurgiczny	4 (14%) [w ref. [49] 5 osób].	Bd.	Bd.
	leczenie systemowe	2 (7%)	Bd.	Bd.
Liczba leków przeciwpadaczkowych przyjmowanych przed rozpoczęciem badania, n (%)	1	10 (36%)	Bd.	Bd.
	2	10 (36%)	Bd.	Bd.
	≥3	3 (11%)	Bd.	Bd.
Obecność podwysięłkowego gwiaździaka olbrzymiokomórkowego, n (%)		Bd.	20 (100,0%)	3 (15,8%)
Średni czas trwania terapii ewerolimusem (zakres), miesiące		Bd.	21,5 (4,7-34,4)	Brak leczenia
Odmiana/etniczność, n (%)	Biali	Bd.	19 (95,0%)	18 (94,7%)
	Afrykanie/Amerykanie	Bd.	1 (5,0%)	0 (0%)
	Azjaci/wyspy Pacyfiku	Bd.	0 (0%)	1 (5,3%)
Wiek, w którym przeprowadzono pierwszy MRI; średnia±SD, lata		Bd.	12,5±6,2	12,5±6,3
Średni czas do kolejnego badania MRI; średnia±SD, lata		Bd.	14,0±2,8	15,9±4,9
Średni iloraz inteligencji w okresie początkowym badania±SD (zakres)		Bd.	59±21 (40-104)	Nie oceniano

#jeden pacjent poddany został wcześniej zarówno zabiegowi chirurgicznemu jak również terapii systemowej. * grupa kontrolna została dobrana *post-hoc* pod względem wiekowym i nie otrzymywała żadnej interwencji.

Tabela 29. Charakterystyka badań klinicznych o niższej wiarygodności [47], [50], [51], [52], [53]-[54], [55]-[56], [57]-[58], [59]-[60], [61], [62], [63], [64], [65], [66].

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Cardamone i wsp. 2012 [50], kontynuacja badania [51]	Badanie jednośrodkowe, retrospektywne, opis serii przypadków, badanie typu IVD [^] . Czas badania: 2010-2012. Sponsor: brak. Badanie opublikowane w postaci abstraktu. Ocena w skali Jadad lub NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pięciu pacjentów z oporną na leczenie padaczką oraz siedmiu chorych z gwałtownym podwyższeniem ciśnienia krwi (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC) <u>Schemat leczenia</u> Ewerolimus lub rapamycyna (nie podano szczegółów dawkowania).	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 6 miesięcy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Mackel i wsp. 2013 [52]	Badanie wielośrodkowe, retrospektywne, opis serii przypadków, badanie typu IVD [^] . Czas badania: nie podano. Sponsor: <i>Novartis</i> . Badanie opublikowane w postaci abstraktu. Ocena w skali Jadad lub NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Dziewiętnastu pacjentów (dzieci, średnia wieku chłopców 8,1 lat, dziewczynek 10,7 lat), 17 z gwałtownym podwyższeniem ciśnienia krwi (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC) oraz poważną padaczką. <u>Schemat leczenia</u> Ewerolimus w dawce 2,5-14 mg/dobę (poziom osoczowy 1,9 µg/l-13 µg/l).	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> Nie podano.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Cardamone i wsp. 2012 [51]	Opis sześciu przypadków, badanie typu IVD [^] . Czas badania: nie podano. Sponsor: brak. Badanie opublikowane w postaci abstraktu. Ocena w skali Jadad lub NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Sześciu pacjentów z gwałtownym podwyższeniem ciśnienia krwi (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC). <u>Schemat leczenia</u> Ewerolimus lub rapamycyna (nie podano szczegółów dawkowania).	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 9 miesięcy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Cappellano i wsp. 2012 [57]-[58]	Opis trzech przypadków, badanie typu IVD [^] . Czas badania: 2010 - nie podano. Sponsor: brak. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad lub NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Trzech pacjentów w wieku: 3, 12 i 16 lat z gwałtownym podwyższeniem ciśnienia krwi (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC). <u>Schemat leczenia</u> Ewerolimus 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.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Yalon i wsp. 2010, 2011 [53]-[54]	Opis przypadku, badanie typu IVD [^] . Czas badania: nie podano. Sponsor: <i>Novartis</i> . Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad lub NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjent w wieku 28 lat z gwałtownym podwyższeniem ciśnienia krwi (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC). <u>Schemat leczenia</u> Ewerolimus podawany doustnie w dawce 10 mg na dobę.	<u>Okres leczenia:</u> 11 miesięcy. <u>Okres obserwacji:</u> 21 miesięcy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Józwiak i wsp. 2011, Perek-Polnik i wsp. 2012 [55]-[56]	Opis przypadku, badanie typu IVD [^] . Czas badania: nie podano. Sponsor: brak. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad lub NOS: nie dotyczy.	Pacjent w wieku 11 lat z gwałtownym podwyższeniem ciśnienia krwi (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC). <u>Schemat leczenia</u> Ewerolimus podawany w dawce 4,5 mg/m ² na dobę.	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 12 miesięcy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ocena w skali Grade: niska.						
Aguilera i wsp. 2013 [59], 2012 [60]	Opis przypadku, badanie typu IVD [^] . Czas badania: nie podano. Sponsor: brak. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad lub NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjent w wieku 15 lat z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA), zlokalizowanym zarówno w mózgu jak i w rdzeniu kręgowym, w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC) oraz padaczką. <u>Schemat leczenia</u> Ewerolimus 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.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Novartis [47]	Opis przypadku, badanie typu IVD [^] . Czas badania: nie podano. Sponsor: <i>Novartis</i> . Badanie nieopublikowane. Ocena w skali Jadad lub NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Niemowlę (dziewczynka) w wieku 4 miesięcy z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA), licznymi mięśniakami prążkowanokomórkowymi, rozstrzenią lewej komory serca oraz łagodnymi zaburzeniami o charakterze padaczkowym w zapisie EEG. <u>Schemat leczenia</u> Ewerolimus podawany w dawce początkowej 4 mg/m ² na dobę, następnie w dawce 2 mg/m ² na dobę w celu uzyskania stężenia w osoczu w zakresie 5-15 ng/ml.	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 3 miesiące.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Novartis [47]	Opis przypadku, badanie typu IVD [^] . Czas badania: nie podano. Ocena w skali Jadad lub NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Sponsor: <i>Novartis</i> . Badanie nieopublikowane.	Nastolatek z nieoperacyjnym gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA), w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), oporną na leczenie padaczką, skłonnością do samookałceżeń i zachowań agresywnych oraz upośledzeniem umysłowym. <u>Schemat leczenia</u> Ewerolimus (5-15 ng/ml) oraz okskarbazepina.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Gipson i wsp. 2013 [63]	Sponsor: <i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i> . Badanie opublikowane.					
Kotulska i wsp. 2013 [61]	Opis dwóch przypadków, badanie typu IVD [^] . Czas badania: nie podano. Sponsor: <i>Novartis</i> . Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad lub NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Monozygotyczne bliźniaczki w wieku 49 miesięcy z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), bez naczyniakomięśniakotłuszczaków w nerkach. <u>Schemat leczenia</u> Ewerolimus 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.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Schwerin-Nagel i wsp. 2013 [62]	Opis przypadku, badanie typu IVD [^] . Czas badania: nie podano. Sponsor: nie podano. Badanie opublikowane w postaci abstraktu. Ocena w skali Jadad lub NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjentka w wieku 13 lat z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA), naczyniakomięśniakotłuszczakami w nerkach, mięśniakami prążkowanokomórkowymi oraz hamartomą w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC). <u>Schemat leczenia</u> Ewerolimus podawany w dawce 2 mg/m ² na dobę przez 3 miesiące.	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 3 miesiące.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Verma i wsp. 2013 [64]	Opis przypadku, badanie typu IVD [^] . Czas badania: nie podano. Sponsor: nie podano.	Trzytygodniowe niemowlę z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) i lekooporną padaczką w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC).	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> ponad 7	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.

	Badanie opublikowane w postaci abstraktu. Ocena w skali Jadad lub NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	<u>Schemat leczenia</u> Ewerolimus (nie podano dawkowania) wraz z innymi lekami przeciwdrgawkowymi.	miesiące.			
Franz i wsp. 2013 [65]	Opis czterech przypadków, badanie typu IVD [^] . Czas badania: nie podano. Sponsor: <i>Novartis</i> . Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad lub NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Trzech pacjentów w wieku: 8, 20, 21 i 37 lat z gwiazdździakiem podwyżściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), włączonych do badania [24]-[49], u których przeprowadzono zabieg resekcji guza przed włączeniem do badania [24]-[49]. <u>Schemat leczenia</u> Ewerolimus podawany zgodnie z dawkowaniem opisanym dla badania [24]-[49]; od 7,5 mg do 17,5 mg.	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> do 48 miesięcy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Wiemer-Kruel i wsp. 2013 [66]	Opis przypadku, badanie typu IVD [^] . Czas badania: 2009-2013. Sponsor: brak. Badanie opublikowane w postaci abstraktu. Ocena w skali Jadad lub NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjentka w wieku 13,5 lat z gwiazdździakiem podwyżściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA), naczyniakomięśniakotłuszczakami w nerkach i lekooporną padaczką w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC). <u>Schemat leczenia</u> Ewerolimus w dawce początkowej 2,5 mg (następnie dawkę podwojono) wraz z innymi lekami przeciwdrgawkowymi.	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> Ponad 12 miesięcy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.

14.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono żadnych badań nieopublikowanych dotyczących zastosowania ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiazdździakiem podwyżściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 13 badań klinicznych o niższej wiarygodności, będących opisami serii przypadków lub pojedynczych przypadków, dotyczących zastosowania ewerolimusu w analizowanym wskazaniu i opisanych w 17 referencjach: [50], [51], [52], [53]-[54], [55]-[56], [57]-[58], [59]-[60], [61], [62], [63], [64], [65], [66]. Dodatkowo, w dokumencie dostarczonej przez Zamawiającego [47] odnaleziono opis dwóch przypadków, włączonych do opisu badań o niższej wiarygodności.

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

Tabela 30. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności [47], [50], [51], [52], [53]-[54], [55]-[56], [57]-[58], [59]-[60], [61], [62], [63], [64], [65], [66].

Badania będące opisami serii przypadków lub pojedynczych przypadków	
Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Cardamone i wsp. 2012 [50]	Po 6 miesiącach leczenia obserwowano redukcję objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego o 37-65% u wszystkich pacjentów. U jednego napady padaczkowe całkowicie ustąpiły, u jednego chorego nastąpiła redukcja drgawek o ponad 90%, a u jednego pacjenta o ponad 50%. Raportowano wystąpienie jednego przypadku aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (wymagającego hospitalizacji), dyslipidemii u trzech pacjentów i jadłowstrętu u jednego chorego.
WNIOSKI	Ewerolimus, związek z grupy inhibitorów mTOR, jest skutecznym i dobrze tolerowanym schematem leczenia chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym występującym w przebiegu stwardnienia guzowatego.
Mackel i wsp. 2013 [52]	Ewerolimus: N=19 SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA U 10 z 17 pacjentów raportowano poprawę w zakresie gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego, u 4 z 19 poprawę w zakresie naczyńkiomięśniakotłuszczaków nerek, u 5 z 19 zblaknięcie naczyńkiowłókników. U 7 z 17 istotną poprawę w zakresie napadów padaczkowych, u 1 z 17 konieczne było zakończenie terapii z powodu stanu padaczkowego, u 9 z 17 brak zmian w napadach padaczkowych, u 6 z 19 poprawę zaburzeń zachowania a u 1 na 19 poprawę w zakresie funkcji poznawczych. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Terapia była dobrze tolerowana bez występujących ciężkich działań niepożądanych.
WNIOSKI	Wyniki badania wskazują na klinicznie znaczącą redukcję napadów padaczkowych u 41% dzieci leczonych ewerolimusem. Terapia okazała się bezpieczna dla pacjentów.
Cardamone i wsp. 2012 i wsp. 2012 [51]	Po 9 miesiącach leczenia statystycznie znamienne zmniejszenie objętości guza stwierdzono u 2 pacjentów, 4 pacjentów charakteryzowało się redukcją guza o 37-51%. Z pięciorga pacjentów z napadami padaczkowymi, u jednego napady padaczkowe całkowicie ustąpiły, u jednego nastąpiła redukcja drgawek o ponad 90%, a u jednego pacjenta o ponad 50%. Profil bezpieczeństwa zastosowanej terapii był korzystny, obserwowano jedynie opóźnione gojenie się ran u jednego chorego i dyslipidemię u dwóch pacjentów.
WNIOSKI	Wstępne wyniki sugerują, że inhibitory mTOR mogą skutecznie redukować objętość gwiaździaków podwyściółkowych olbrzymiokomórkowych u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym oraz kontrolować napady padaczkowe w przypadkach oporności na działanie standardowych leków przeciwdrgawkowych. Podczas zastosowanej terapii nie raportowano znaczących działań niepożądanych.
Yalon i wsp. 2010, 2011 [53]-[54]	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 gwiaździaków podwyściółkowych olbrzymiokomórkowych). 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).
WNIOSKI	Ewerolimus stanowić może skuteczną i dobrze tolerowaną opcje terapeutyczną wobec chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, stanowiąc alternatywę dla leczenia chirurgicznego.
Jóźwiak i wsp. 2011, Perek-Polnik i wsp. 2012 [55]-[56]	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. Odnotowano brak istotnych efektów niepożądanych stosowania leku w ciągu 12-miesięcznej terapii z wyjątkiem łagodnej hipercholesterolemii, która ustąpiła spontanicznie.
WNIOSKI	Ewerolimus może być skutecznym i dobrze tolerowanym schematem leczenia chorych z gwiaździakiem 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.

Cappellano i wsp. 2012 [57]-[58]	<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, hipertrójglicydemia oraz biegunka..</p>
WNIOSKI	<p>Terapia z zastosowaniem ewerolimusu może prowadzić do redukcji objętości guza SEGA i może być stosowana jako alternatywa dla leczenia chirurgicznego.</p>
Aguilera i wsp. 2013 [59], 2012 [60]	<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 prądkowano komórkowych (o ponad 80%). Poprawiła się również jakość życia pacjenta.</p> <p>Raportowano występowanie neutropenii i hiponatremii stopnia 2.</p>
WNIOSKI	<p>Leczenie z zastosowaniem ewerolimusu dało bardzo pozytywne efekty terapeutyczne u pacjenta z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym dającym przerzuty do rdzenia kręgowego.</p>
Novartis [47]	<p>W wyniku zastosowania ewerolimusu, w 80 dni od rozpoczęcia terapii, u niemowlęcia obserwowano znaczące zmniejszenie wielkości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego oraz poprawę w zakresie poszerzonych komór bocznych mózgu. Wykazano również zmniejszenie mięśniaka prądkowanokomórkowego. Niemowlę pozostawało w dobrym stanie ogólnym, bez napadów padaczkowych, wyniki badań neurologicznych oraz EEG były prawidłowe.</p> <p>Nie obserwowano działań niepożądanych towarzyszących terapii.</p>
WNIOSKI	<p>Wyniki badania wskazują na skuteczność ewerolimusu w terapii gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego u niemowlęcia. Po 3 miesiącach terapii obserwowano dodatkowo poprawę w zakresie mięśniaka prądkowanokomórkowego, a zastosowana terapia była bezpieczna, bez występujących działań niepożądanych.</p>
Novartis [47], Gipson i wsp. 2013 [63]	<p>W wyniku zastosowania terapii ewerolimusem u pacjenta wykazano: zmniejszenie częstości ciężkich napadów padaczkowych (których liczba wzrosła po odstawieniu ewerolimusu) oraz niewielką redukcję gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego. Dodatkowo, leczenie ewerolimusem wspomagane terapią neurobehawioralną prowadziło do zmniejszenia częstości samookaleceń.</p> <p>Terapia ewerolimusem została przerwana na prośbę rodziców, z uwagi na ich obawy odnośnie ryzyka wystąpienia płuc podczas leczenia.</p>
WNIOSKI	<p>Wykazano, iż w populacji pacjentów ze stwardnieniem guzowatym terapia ewerolimusem prowadzi do modyfikacji zachowań pacjentów, zmniejszając ryzyko zachowań związanych z samookalecaniem oraz redukcji częstości ciężkich napadów padaczkowych.</p>
Kotulska i wsp. 2013 [61]	<p>Ewerolimus: N=1</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W wieku 6 lat i 3 miesięcy (po 24 miesiącach terapii ewerolimusem) u dziewczynki raportowano >50% zmniejszenie gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (SEGA), brak naczyńmięśniakotłuszczaków 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 gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (w odniesieniu do wyników otrzymanych w wieku 49 miesięcy), liczne naczyńmięśniakotłuszczaki w nerkach (osiągające rozmiary do 6-7 mm; w wieku 49 miesięcy nie raportowano u dziecka naczyńmięśniakotłuszczaków w nerkach) oraz zmiany skórne na twarzy towarzyszące stwardnieniu guzowatemu.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	<p>Wyniki badania wskazują, iż wczesne zastosowanie ewerolimusu w terapii stwardnienia guzowatego, może prowadzić do zmiany naturalnego przebiegu choroby, zmniejszając znacząco rozmiary gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego i zapobiegając lub opóźniając powstawanie naczyńmięśniakotłuszczaków w nerkach oraz zmian skórnych na twarzy towarzyszących stwardnieniu guzowatemu. Zastosowanie ewerolimusu nie wpływało na wzrost i rozwój leczonego dziecka.</p>
Schwerin-Nagel i wsp. 2013 [62]	<p>Ewerolimus: N=1</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Terapia ewerolimusem doprowadziła do redukcji objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego oraz naczyńmięśniakotłuszczaków w nerkach. Nie zaobserwowano zmian w rozmiarach mięśniaków prądkowanokomórkowych.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nie raportowano działań niepożądanych podczas terapii.</p>
WNIOSKI	<p>Zastosowanie ewerolimusu u 13-letniej dziewczynki prowadziło do redukcji objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego oraz redukcji ryzyka krwawienia z nerek związanego z progresją naczyńmięśniakotłuszczaków w nerkach, przy zachowaniu bardzo korzystnego profilu bezpieczeństwa, co wskazuje na konieczność wczesnego wdrożenia leczenia ewerolimusem w przebiegu TSC, w celu zapobieżenia komplikacjom związanym z tą chorobą.</p>

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwysięłkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



<p>Verma i wsp. 2013 [64]</p>	<p>Ewerolimus: N=1 SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Terapia ewerolimusem wraz z wigabatryną doprowadziła do nasilenia napadów drgawkowych u niemowlęcia. Nie podano informacji o wpływie zastosowanego leczenia na gwiaździaka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Podczas terapii wystąpiło asymptomatyczne zapalenie płuc.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Zastosowanie ewerolimusu u niemowlęcia wiązało się z wystąpieniem asymptomatycznego zapalenia płuc, które mogło być związane z immunosupresją występującą u niemowląt w przebiegu TSH.</p>
<p>Franz i wsp. 2013 [65]</p>	<p>Ewerolimus: N=4 SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA (po 36 miesiącach od rozpoczęcia leczenia ewerolimusem) Pacjent 1: mężczyzna w wieku 21 lat, z napadami padczkowymi w historii choroby i zaburzeniami kognitywnymi, uzyskał 50% redukcję SEGA względem wartości początkowej. Pacjent 2: kobieta w wieku 8 lat, bez napadów padczkowych w historii choroby i zaburzeń kognitywnych, uzyskała 65% redukcję SEGA względem wartości początkowej (po 36 miesiącach od rozpoczęcia terapii objętość guza wróciła do wartości początkowej). Pacjent 3: mężczyzna w wieku 37 lat, z napadami padczkowymi w historii choroby i zaburzeniami kognitywnymi, uzyskał 53% redukcję SEGA względem wartości początkowej. Pacjent 4: kobieta w wieku 20 lat, z napadami padczkowymi w historii choroby i zaburzeniami kognitywnymi, uzyskała 53% redukcję SEGA względem wartości początkowej (48 miesięcy od rozpoczęcia terapii). PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Pacjent 1: wysypka, nieżyt żołądka i jelit. 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. Pacjent 3: owrzodzenie ust, nieżyt żołądka i jelit, zapalenie ucha zewnętrznego, zapalenie zatok, zapalenie tkanki tłuszczowej, infekcje górnych dróg oddechowych, podniesiony poziom trój glicerydów. Pacjent 4: owrzodzenie ust, ropień, zapalenie tkanki tłuszczowej, zapalenia pochwy, podniesiony poziom cholesterolu (lipoprotein niskiej gęstości).</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>W populacji pacjentów, u których zastosowanie wcześniejszego leczenia chirurgicznego wobec gwiaździaka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego okazało się nieskuteczne, 2-3 letnia terapia ewerolimusem prowadziła do ponad 50% redukcji objętości SEGA.</p>
<p>Wiemer-Kruel i wsp. 2013 [66]</p>	<p>Ewerolimus: N=1 SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Terapia ewerolimusem prowadziła do wystąpienia stanu padczkowego. Nie podano informacji o wpływie zastosowanego leczenia na gwiaździaka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Podczas terapii wystąpiło łagodne zapalenie błon śluzowych i zaburzenia snu.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opis przypadku wskazuje na możliwość nasilenia napadów padczkowych wskutek zastosowania ewerolimusu, prowadzącego do stanu padczkowego.</p>

14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 5 opracowań (badań) wtórnych dotyczących m.in. zastosowania ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Odnaleziono:

- 3 przeglądy systematyczne [81], [82], [83],
- 2 raporty HTA [84], [85].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 8 niniejszego opracowania.

Tabela 31. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przeglądy systematyczne				
Hallett L i wsp. 2011 [81]	<p><u>Cel opracowania:</u> podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat objawów neurologicznych związanych ze stwardnieniem guzowatym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowanym stwardnieniem guzowatym.</p> <p><u>Interwencje:</u> terapię stosowane w leczeniu stwardnienia guzowatego.</p>	<p>Przeszukano następujące bazy danych: <i>MEDLINE</i>, <i>EMBASE</i> do maja 2010 roku oraz doniesienia z konferencji naukowych i strony towarzystw zajmujących się analizowaną tematyką, jak również poszukiwano danych nieopublikowanych w indeksowanych czasopismach medycznych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> 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). Wykluczono natomiast niesystematyczne przeglądy opublikowane w latach 2000-2006.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (dotyczące gwiaździaka</p>	<p>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 gwiaździaków podwyściółkowych olbrzymiokomórkowych, jednakże jest terapią inwazyjną niosącą za sobą ryzyko wielu powikłań. Przedstawione badania wskazują na istotne korzyści kliniczne wynikające z zastosowania ewerolimusu w terapii gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego. Według przedstawionych w opracowaniu badań, ewerolimus wpływa znacząco na redukcję wielkości guza, w sposób skuteczny i bezpieczny minimalizując</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym opracowaniu wtórnym, które dotyczyły podania leku ewerolimusu w terapii gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego: [24],</p>

Votubia® (everolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwysięłkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego): badanie rejestracyjne - Krueger i wsp. 2010 [24], Franz i wsp. 2010 [27].	konieczność zastosowania zabiegu chirurgicznego gwiaździaka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego.	[27].
Lebwohl D i wsp. 2011 [82]	<u>Cel opracowania:</u> ocena zastosowania everolimusu w onkologii. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci onkologiczni. <u>Interwencje:</u> everolimus lub rapamycyna.	<u>Przeszukano bazę PubMed</u> za pomocą takich słów kluczowych jak: „ <i>everolimus OR rapamycin</i> ” AND „ <i>cancer</i> ”, a także badania opublikowane na kongresach onkologicznych oraz listy referencyjne odnalezionych publikacji. <u>Kryteria włączenia:</u> publikacje oraz abstrakty dotyczące stosowania rapamycyny lub everolimusu w chorobach onkologicznych. <u>Badania włączone:</u> (dotyczące gwiaździaka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego): badanie rejestracyjne - Krueger i wsp. 2010 [24], badanie o akronimie EXIST-1 [3].	Dotychczasowym standardem postępowania w przypadku gwiaździaka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego był zabieg resekcji guza. Według autorów przeglądu everolimus może stanowić racjonalną opcję terapeutyczną w przypadku osób niekwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego. Efektywność kliniczną everolimusu wykazano w licznych badaniach I-II i III fazy w populacji pacjentów z: rakiem nerkowokomórkowym nerki, nowotworami neuroendokrynnymi, gruczołu sutkowego, stwardnieniem guzowatym, chłoniakiem, rakiem żołądka i rakiem wątrobowokomórkowym. Przedkliniczne i kliniczne badania wskazują na istotną rolę preparatów zawierających everolimus w leczeniu chorób nowotworowych oraz chorób rzadkich takich jak stwardnienie guzowate.	W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym opracowaniu wtórnym, które dotyczyły podania leku everolimusu w terapii gwiaździaka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego: [24], [3].
Curran i wsp. 2012 [83]	<u>Cel opracowania:</u> ocena zastosowania everolimusu w terapii gwiaździaka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z gwiaździakiem podwysięłkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego. <u>Interwencje:</u> everolimus.	<u>Przeszukano następujące bazy danych:</u> MEDLINE, EMBASE od roku 1996 do 20.11.2011, listy referencyjne odnalezionych publikacji, rejestry i bazy badań klinicznych oraz strony internetowe agencji oceny technologii medycznych oraz producenta leku, konsultowano się również z producentem leku w celu uzyskania nieopublikowanych danych. <u>Kryteria włączenia:</u> Badania dotyczące stosowania everolimusu w terapii gwiaździaka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego. <u>Badania włączone:</u> badanie rejestracyjne - Krueger i wsp. 2010 [24], [141]; badanie o akronimie EXIST-1 [139], [140].	Autorzy opracowania (badania) wtórnego powołują się na wyniki dwóch badań opisanych w niniejszej analizie klinicznej: badanie rejestracyjne i badanie o akronimie EXIST-1, przeprowadzone w populacji pacjentów z gwiaździakiem podwysięłkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego. Wyniki tych badań wskazują, iż zastosowanie everolimusu prowadzi do znaczącego zmniejszenia objętości gwiaździaka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego i braku pojawienia się nowych zmian nowotworowych. Everolimus był dobrze tolerowany w analizowanej populacji, a występujące działania niepożądane w większości przypadków miały charakter łagodny do umiarkowanego.	W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym opracowaniu wtórnym, które dotyczyły podania leku everolimusu w terapii gwiaździaka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego: [24], [139], [140], [141].
Raporty HTA				
EMA/646111/2011 [84]	<u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej	Nie podano kryteriów poszukiwania badań. <u>Kryteria włączenia:</u> Badania dotyczące stosowania	Na podstawie wyników włączonych badań oceniono, iż everolimus stosowany w analizowanej populacji	W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>ewerolimusu w terapii gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci w wieku 3 lat i starsi z podwyściółkowym gwiaździkiem olbrzymiokomórkowym związanym ze stwardnieniem guzowatym, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego.</p> <p><u>Interwencje:</u> ewerolimus.</p>	<p>ewerolimusu w terapii gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego.</p> <p><u>Badania włączone:</u> badanie rejestracyjne oraz badanie o akronimie EXIST-1 (nie podano referencji).</p>	<p>przyczynia się do zmniejszenia objętości gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego. 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>wszystkie badania omówione w analizowanym opracowaniu wtórnym, które dotyczyły podania leku ewerolimus w terapii gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego: badanie rejestracyjne oraz badanie o akronimie EXIST-1.</p>
[85]		<p><u>Kryteria włączenia:</u> 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><u>Badania włączone:</u> (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>	

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów w wieku 3. lat i starszych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.8. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD

Tabela 32. Ocena w skali *Jadad* dla badania o akronimie EXIST-1 [1]-[23].

[ref]	Badanie o akronimie EXIST-1		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z zamaskowaniem próby.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 10 osób.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, podawane substancje były identyczne, a zamaskowanie zastosowano wobec wszystkich uczestników badania.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		4	

14.9. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS

Uwzględnione badania o niższej wiarygodności [24]-[66] nie zostały ocenione w skali NOS, ponieważ były to badania bez grupy kontrolnej [24]-[49] lub opisy przypadków/serii przypadków [50]-[66]. W przypadku tych badań nie stosuje się tej skali oceny wiarygodności.

14.10. OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 33. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis			
	Stopień	Opis	Odpowiedź	
Skala zastosowana w ocenie zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym ang. <i>Physician's Global Assessment of Clinical Condition</i> [182]	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
ang. <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. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00240.x/pdf			

Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 3	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf). 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 [188]	Kryteria duże: - 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 podwysięłkowe mózgu, - podwysięłkowy gwiaździak olbrzymiokomórkowy, - guzy serca pojedyncze lub mnogie, - lymphangiomatosis płuc, - angiomyolipoma nerek. Kryteria małe: - 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. 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.

14.11. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE

Tabela 34. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego o akronimie EXIST-1, dotyczącego zastosowania ewerolimusu w porównaniu do placebo w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwysięłkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

Badanie o akronimie EXIST-1 [1]-[23]	
Rodzaj badania: randomizowane, wieloosrodkowe, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację ze stratyfikacją	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI]
Skuteczność kliniczna	
Odpowiedź na leczenie (dotycząca zmian objętości gwiaździaka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego); populacja FAS	Peto OR=6,91 [2,79; 17,15]; p <0,05
Stabilizacja choroby	RR=0,68 [0,55; 0,83]; p<0,05
Progresja choroby	Peto OR=0,05 [0,004; 0,53]; p<0,05
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości gwiaździaka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego	RB=1,50 [1,25; 1,95]; p<0,05
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości gwiaździaka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego o $\geq 50\%$ po 48 tygodniach	Peto OR=7,55 [1,96; 29,12]; p<0,05
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości gwiaździaka podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego o $\geq 30\%$ po 48 tygodniach	RB=5,69 [1,99; 20,43]; p<0,05
Odpowiedź na leczenie (dotycząca nasilenia zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym) - ogółem	RB=3,96 [1,64; 10,33]; p<0,05

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Odpowiedź na leczenie (dotycząca zmian w zakresie naczyń i mięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym) - ogółem	RB=9,51 [2,58; 35,02]; p<0,05
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu progresji choroby	Peto OR=0,04 [0,01; 0,25]; p<0,05
Zmiana częstości napadów padaczkowych (wszyscy pacjenci)	MD=-1,00 [-3,30; 1,30]; p>0,05
Profil bezpieczeństwa	
Jakiegokolwiek działania niepożądane - bez względu na stopień nasilenia	RR=1,07 [0,97; 1,26]; p>0,05
Działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem - bez względu na stopień nasilenia	RR=1,91 [1,38; 2,87]; p<0,05
Ciężkie działania niepożądane	RR=2,50 [0,85; 7,82]; p>0,05
Klinicznie istotne działania niepożądane	RR=2,77 [1,75; 4,78]; p<0,05
Działania niepożądane bez względu na stopień nasilenia	
Owrzodzenie jamy ustnej	RR=6,25 [1,81; 23,30]; p<0,05
Zapalenie jamy ustnej	RR=1,50 [0,78; 3,06]; p>0,05
Drgawki	RR=0,90 [0,47; 1,78]; p>0,05
Gorączka	RR=1,42 [0,64; 3,30]; p>0,05
Zapalenie nosogardzieli	RR=0,78 [0,38; 1,64]; p>0,05
Wymioty	RR=1,30 [0,53; 3,34]; p>0,05
Infekcje górnych dróg oddechowych	RR=0,86 [0,38; 1,99]; p>0,05
Zmęczenie	RR=5,50 [0,99; 32,74]; p>0,05
Kaszel	RR=1,25 [0,45; 3,62]; p>0,05

Tabela 35. Ocena jakości danych z nierandomizowanego badania klinicznego bez grupy kontrolnej (badanie rejestracyjne) dotyczącego zastosowania ewerolimusu w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC).

Badanie kliniczne stanowiące badanie rejestracyjne [24]-[49]	
Rodzaj badania: jednośrodkowe, otwarte, prospektywne, I-II fazy, typu IVA; badanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Votubia® .	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: badanie bez grupy kontrolnej, nierandomizowane, brak zamaskowania, mała liczebność grupy w badaniu nieprzekraczająca 100 osób	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI]
Skuteczność kliniczna	
Zmiana objętości podwyściółkowego gwiaździaka olbrzymiokomórkowego po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowej w ocenie niezależnego komitetu	MD=-1,15 [-2,33; 0,03]; p>0,05*; p<0,001**
Zmiana jakości życia względem wartości początkowej (po 3 miesiącach leczenia)	MD=5,60 [-1,33; 12,53], p>0,05
Zmiana jakości życia względem wartości początkowej (po 6 miesiącach leczenia)	MD=4,30 [-3,15; 11,75], p>0,05
Zmiana częstości napadów padaczkowych po 6 miesiącach terapii ewerolimusem	p=0,022
Profil bezpieczeństwa	
Działania niepożądane bez względu na stopień nasilenia; n (%); N=28	
Jakiegokolwiek działania niepożądane	28 (100%)
Zapalenie jamy ustnej	22 (79%)
Infekcja górnych dróg oddechowych	22 (79%)
Zapalenie zatok	11 (39%)
Zapalenie ucha środkowego	10 (36%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ** Wyniki podane w publikacji referencyjnej.

14.12. TABELE POMOCNICZE

Tabela 36. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny		Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 37. Opis arkusza skali Jadad.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly</i> , <i>random</i> , <i>randomisation</i>)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	5 punktów

Tabela 38. Opis skali GRADE.

Typ badania	Jakość dowodów naukowych			
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne	wysoka			
Badania obserwacyjne	średnia			
Inne typy badań	niska			
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:		Zwiększ punktację w przypadku, gdy:		
Ograniczenia w metodycie badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związku/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzuczone wyniki		-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1
Wysokie ryzyko błędu reporting		-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1

Tabela 39. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 40. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 41. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: dr Katarzyna Fijał, dr n. med. Joanna Kryst, mgr Natalia Wiśniewska.

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według Jadad:		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana?		
Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?		
Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?		
Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa?		
Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.