



Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD).

[REDACTED]

[REDACTED]

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	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		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Novartis Poland Sp. z o. o. ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	6
STRESZCZENIE	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	11
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	12
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	13
2.2. KLASYFIKACJA.....	15
2.3. ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA.....	16
2.4. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNANIE I OBJAWY.....	18
2.5. ROKOWANIE.....	21
2.6. EPIDEMIOLOGIA.....	22
2.7. METODY LECZENIA.....	26
2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>).....	30
2.9. GWIAŹDZIAK PODWYŚCIÓŁKOWY OLBRZYMIOKOMÓRKOWY JAKO CHOROBA ULTRARZADKA.....	35
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	36
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	37
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU).....	37
4.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU).....	39
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	41
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU PODWYŚCIÓŁKOWEGO GWIAŹDZIAKA OLBRZYMIOKOMÓRKOWEGO W PRZEBIEGU STWARDNIENIA GUZOWATEGO.....	46
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIECLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	46
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIECLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	47
7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE	48
7.1. AKTUALNE WYDATKI PONOSZONE NA LECZENIE PACJENTÓW Z ANALIZOWANEJ POPULACJI.....	48
7.2. SUGEROWANY SPOSÓB FINANSOWANIA WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII.....	51
7.3. OCZEKIWANE WYDATKI ZWIĄZANE Z REALIZACJĄ PROPONOWANEGO PROGRAMU LEKOWEGO	53
8. BIBLIOGRAFIA	61
9. SPIS TABEL I SCHEMATÓW.....	67
10. ANEKS	68
10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO VOTUBIA® (ewerolimus).....	68

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AAN	ang. <i>American Academy of Neurology</i> ; Amerykańska Akademia Neurologiczna
ACS	ang. <i>American Cancer Society</i> ; Amerykańskie Towarzystwo ds. Walki z Rakiem
ADHD	ang. <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i> ; Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Agencja Badań i Jakości Opieki Zdrowotnej
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> ; Kanadyjska organizacja wydająca wytyczne praktyki klinicznej
AML	ang. <i>Angiomyolipoma</i> ; Naczyniakomięśniakotłuszczak (rzadko występujący łagodny guz nerki)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ATTS	ang. <i>Australasian Tuberous Sclerosis Society</i> ; Australijskie Stowarzyszenie osób chorych na stwardnienie guzowate
bd.	Brak danych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> ; Kanadyjskie Towarzystwo Zwalczania Raka
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COMP	ang. <i>The Committee for Orphan Medicinal Products</i> ; Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej
CT	ang. <i>Computer Tomography</i> ; Tomografia Komputerowa (TK)
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EEG	ang. <i>Electroencephalography</i> ; Elektroencefalografia
EKG	ang. <i>Electrocardiography</i> ; Elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
ENS	ang. <i>European Neurological Society</i> ; Europejskie Towarzystwo Neurologiczne
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
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GAP	ang. <i>GPPase activating protein</i> ; Białka aktywujące GTPazę
GPT	Guanozynotrifosforan

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
LAM	ang. <i>Lymphangioliomyomatosis</i> ; Limfangioleiomiomatoza (naczyniakowatość limfatyczna)
KCE	ang. <i>Belgian Federal Health Care Knowledge Centre</i> ; Belgijskie Centrum Wiedzy ds. Opieki Zdrowotnej
mTOR	ang. <i>mammalian Target Of Rapamycin</i> ; Ssaczy cel rapamycyny
MRI	ang. <i>Magnetic Resonance</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Amerykańska organizacja zajmująca się tematyką onkologiczną (wydająca wytyczne praktyki klinicznej)
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Dział amerykańskiej rządowej agencji <i>National Institutes of Health</i> , zajmujący się tematyką onkologiczną
nd.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NIHR	ang. <i>National Institute for Health and Research</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Badań i Zdrowia Publicznego
NINDS	ang. <i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i> ; Instytut zajmujący się tematyką zaburzeń neurologicznych, stanowi część <i>National Institutes of Health</i>
NHMRC	ang. <i>National Health and Medical Research Council</i> ; Narodowa Rada Zdrowia i Badań Medycznych
NORD	ang. <i>National Organization for Rare Disorders</i> ; Organizacja zajmująca się chorobami rzadkimi
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
RACGP	ang. <i>Royal Australian College of General Practitioners</i> ; Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SEGA	ang. <i>Subependymal giant cell astrocytoma</i> ; Gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy
SEN	ang. <i>Subependymal nodules</i> ; Podwyściółkowe guzki okołokorowe
SEOM	ang. <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> ; Hiszpańskie Towarzystwo Medycyny Onkologicznej
SG	Stwardnienie Guzowate

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
SGCT	ang. <i>Subependymal giant cell tumors</i> ; Gwiaździk podwysciółkowy olbrzymiokomórkowy
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
TPZ	Terapeutyczny Program Zdrowotny
TS Alliance	ang. <i>Tuberous Sclerosis Alliance</i> ; Amerykańskie Stowarzyszenie Chorych na Stwardnienie Guzowate
TSA	ang. <i>Tuberous Sclerosis Association</i> ; Brytyjskie Stowarzyszenie Chorych na Stwardnienie Guzowate
TSC	ang. <i>Tuberous Sclerosis Complex</i> ; Zespół Stwardnienia Guzowatego
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
USG	Ultrasonografia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WS	ang. <i>West Syndrom</i> ; Zespół Westa
VEGF	ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> ; Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
Porównanie	Przedstawienie 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.
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.

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do ewerolimusu (produkt leczniczy *Votubia*®, tabletki) stosowanego u pacjentów w celu leczenia gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym [12] oraz przy uwzględnieniu kryteriów włączenia i wykluczenia z proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego [130]).



SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią pacjenci z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, a nie kwalifikują się do zabiegu operacyjnego,

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie ewerolimusu (produkt leczniczy *Votubia*®, tabletki),

(C) komparator, który stanowi brak leczenia przyczynowego/ podanie placebo,

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej (m.in.: redukcja objętości/wielkości guza, czas do odrostu guza, czas do wystąpienia progresji guza, czas przeżycia wolny od progresji choroby, wskaźnik odpowiedzi na leczenie, całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, stabilizacja choroby, progresja choroby, redukcja częstości napadów padaczkowych względem wartości początkowych, częstotliwość występowania zmian skórnych, redukcja zmian skórnych związanych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym, redukcja występowania naczyńniakomięśniakotłuszczaków związanych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym, kontynuacja leczenia w momencie zakończenia obserwacji, rezygnacja z badania z powodu progresji choroby, analiza mutacji genów *TSC1* i *TSC2*, rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności leczenia, częstotliwość wykonywania zabiegów chirurgicznych, ryzyko wystąpienia konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego pomimo zastosowanego leczenia, ryzyko wystąpienia komplikacji/ powikłań zagrażających życiu, ryzyko zgonu, czas do utraty z badania (niepowodzenia w leczeniu), czas do utraty z badania z powodu braku skuteczności leczenia, jakość życia (ang. *Quality of life*; QoL) oraz profilu bezpieczeństwa (m.in.: ryzyko wystąpienia - poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych), poszczególnych działań niepożądanych - bez względu na stopień nasilenia, w 3. lub 4. stopniu nasilenia, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (ogółem, ciężkich, poważnych), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, poszczególnych działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu, zgonu z powodu działań niepożądanych (ogółem oraz związanych z zastosowanym leczeniem), konieczności zmieszenia/ modyfikacji dawki leku lub przerwania leczenia w związku z wystąpieniem działań niepożądanych, konieczności hospitalizacji z powodu określonych działań niepożądanych, jak również czas do utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych).

Ustalono, że ze względu na charakter analizowanego problemu zdrowotnego (nie do końca scharakteryzowana choroba ultraradka) skutkujący brakiem wszechstronnych badań zapewniających korelację punktów końcowych z badaniami klinicznymi z istotnymi efektami zdrowotnymi wśród pacjentów z analizowanej populacji nie istnieje możliwość wiarygodnego przełożenia mierzonej w badaniach klinicznych efektywności eksperymentalnej (tzn. wyników pośrednich, wyrażonych w skali specyficznej dla badanej choroby) na wyniki końcowe użyteczności (np. zyskane lata życia, zyskane lata życia skorygowane o jakość).

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Stwardnienie guzowate (SG) jest chorobą wielonarządową dziedziczną w sposób dominujący autosomalny, występującą rzadko [134], [135]. Na podstawie dwóch retrospektywnych badań populacyjnych przeprowadzonych w Irlandii Północnej i Tajwanie oszacowano, że rozpowszechnienie tej choroby mieści się w przedziale 1:14 000-25 000 przypadków, a według starszych oszacowań 1:10 000 przypadków [136]. W populacji ze zidentyfikowanymi mutacjami w obrębie genów *TSC1* i *TSC2* rozpowszechnienie stwardnienia guzowatego wynosi 9:100 000 przypadków [134]. W populacji dzieci poniżej 5. roku życia choroba występuje z częstością 1:4 300 przypadków [40], [134], natomiast wśród noworodków 1:6 000 (6,9:100 000) [101], [135], [136], [137] do 1:17 300 przypadków [101]. Gwiaździatek podwysięciokomórkowy w zależności od opracowania występuje u 5-20% osób chorych na stwardnienie guzowate [101], [134]. **Nieleczony guz może doprowadzić do powstania ciężkich powikłań w postaci: wodogłowia, wzrostu ciśnienia śródczaszkowego, a nawet zgonu [18]. Do momentu zarejestrowania produktu leczniczego Votubia® (ewerolimus) leczenie gwiaździatek podwysięciokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego było ograniczone wyłącznie do zabiegu resekcji guza i stanowiło standard postępowania w tym schorzeniu [38], [39]. Obecnie ewerolimus jest jedyną, farmakologiczną metodą leczenia zarejestrowaną do stosowania u chorych z gwiaździatekiem podwysięciokomórkowym olbrzymio-komórkowym w przebiegu stwardnienia**

guzowatego, szczególnie w przypadku osób, których nie można leczyć chirurgicznie.

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (*ang. mammalian Target of Rapamycin*). Zapobiega podziałowi komórek nowotworowych i ogranicza dopływ krwi do nich [12]. Oprócz analizowanego wskazania, lek ten jest również stosowany i zarejestrowany w leczeniu chorych z: naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki w przebiegu stwardnienia guzowatego (*ang. TSC*), u których istnieje ryzyko powikłań, ale nie wymagają oni natychmiastowego leczenia chirurgicznego [12]; zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez ekspresji HER2/neu w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy; nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym; zaawansowanym rakiem nerkowo komórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF [104].

Komisja Europejska przyznała warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej dla produktu leczniczego Votubia® w dniu 2 września 2010 roku [106]. **Warto również podkreślić, że produkt leczniczy Votubia® jest pierwszym i jedynym (jak do tej pory), zarejestrowanym lekiem stosowanym w terapii podwysięciokomórkowego gwiaździatek olbrzymio-komórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego** [55], [83], [106]. Również w Brazylii, Gwatemali, Kolumbii, Kanadzie, na Filipinach i w południowej Korei wydano pozwolenie na stosowanie leku w analizowanym wskazaniu [109]. Ponadto, w 2010 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*ang. Food and Drug Administration, FDA*) zatwierdziła stosowanie produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu gwiaździatek podwysięciokomórkowego olbrzymio-komórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego [84]. Z kolei w dniu 4 sierpnia 2010 roku ewerolimus został uznany przez Komitetu ds. Sierocych Produktów Leczniczych za lek sierocy [106].

Wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez organizacje zajmujące się tematyką stwardnienia guzowatego takie

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



jak: Amerykańskie Stowarzyszenie Chorych na Stwardnienie Guzowate (ang. *Tuberous Sclerosis Alliance*, TS Alliance) [85], Amerykańskie Towarzystwo ds. Walki z Rakiem, (ang. *American Cancer Society*, ACS) [81], dział amerykańskiej rządowej agencji ang. *National Institutes of Health*, zajmujący się tematyką onkologiczną (ang. *National Cancer Society*, NCI) [90] oraz międzynarodowe wytyczne pod redakcją Prof. dr. hab. Sergiusza Józwiaka [98], jak również wytyczne amerykańskie opisane w referencji [99] **zalecają stosowanie ewerolimusu w leczeniu gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego**. Nie zidentyfikowano (na chwilę obecną) polskich wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu.

Do chwili obecnej (stan na: 07.02.2014 rok) 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 gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), u pacjentów którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego [3].

Ewerolimus jest rekomendowany do finansowania ze środków publicznych we Francji na podstawie pozytywnej opinii francuskiej agencji oceny technologii medycznych (HAS) [60] (stan na 07.02.2014 rok). Ponadto, australijska agencja PBAC [62], [73] odroczyła wydanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych (powód: nie możliwość ustalenia stosunku kosztów do korzyści zdrowotnych wynikających z małej liczby pacjentów biorących udział w badaniu o akronimie EXIST-1). Pozostałe światowe agencje oceny technologii medycznych: kanadyjskie CADTH [68], brytyjskie NICE [65], niemieckie IQWiG [61] oraz szwedzkie SBU [66] nie oceniały jak do tej pory (stan na: 28.08.2013 rok) zasadności finansowania ze środków publicznych ewerolimusu stosowanego w leczeniu gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), u chorych

którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

WNIOSKI	DOTYCZĄCE	ASPEKTÓW
REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH		ANALIZY
PROBLEMU DECYZYJNEGO		

Obecnie produkt leczniczy *Votubia*® finansowany jest ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego (TPZ) chemioterapii niestandardowej, gdzie istnieje możliwość jego wykorzystania wśród pacjentów z analizowanej populacji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do ewerolimusu (produkt leczniczy *Votubia*®, tabletki) stosowanego 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.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego *Votubia*® (ewerolimus, tabletki) w ramach programu lekowego.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to wybór najbardziej odpowiednich komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) do porównania klinicznego oraz farmakoekonomicznego w odniesieniu do stosowania ewerolimusu w formie tabletek w analizowanym wskazaniu, jak również pozwoli określić najbardziej optymalny sposób refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego *Votubia*® (ewerolimus, tabletki).

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego *Votubia*®, ewerolimus w formie tabletek) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących ewerolimus oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu,

1. Cel i metody Analizy Problemu Decyzyjnego (APD)
2. Analizowana populacja – problem zdrowotny w kontekście klinicznym



- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej – ewerolimus, produkt leczniczy Votubia®, tabletki – stanowią osoby z gwiazdkiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, a nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego [12]. Analiza została przygotowana w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie produktu leczniczego Votubia® (ewerolimus) w ramach programu lekowego. Szczegółowe omówienie kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia ewerolimusem w ramach proponowanego programu zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia ewerolimusem w ramach programu lekowego oraz kryteria zakończenia udziału w programie [130].

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>[Redacted content]</p>	<p>[Redacted content]</p>
<p>[Redacted content]</p>	

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Stwardnienie guzowate, SG (Choroba Bourneville`a) (ICD-10; Q85.1)

Według definicji brytyjskiego Stowarzyszenia Chorych na Stwardnienie Guzowate (*ang. Tuberos Sclerosis Association, TSA*) oraz Narodowego Instytutu Chorób Neurologicznych i Udarów mózgu (*ang. National Institute of Neurological Disorders and Strokes, NINDS*), stwardnienie guzowate (SG) to wielonarządowa choroba charakteryzująca się powstawaniem zmian - mnogich łagodnych guzów (*łac. hamartoma*) zlokalizowanych w różnych częściach ciała takich jak: mózg, oczy, nerki, wątroba, serce, skóra [13], [14]. Większość zmian ma postać łagodnych guzów, jednak niektóre mogą wykazywać tendencję do złośliwienia [15], [28]. Choroba Bourneville`a należy także do fakomatoz, czyli dysplazji neuromezodermalnych charakteryzujących się występowaniem zmian rozwojowych w tkankach pochodzących z trzech listków zarodkowych [29].

Jednym z pierwszych objawów stwardnienia guzowatego są zmiany skórne: wykwyty o charakterze włókniaków np. występujące w okolicy wałów paznokciowych rąk i stóp – tzw. guzki Koenena, znamiona bezbarwne, naczyńiakowłókniaki twarzy (*łac. angiofibroma*), ogniska skóry szarygrynowej, płaskie włókniaki czoła, zmiany skórne w postaci licznych drobnych plamek (typ *confetti*) czy plamy hipopigmentacyjne [16], [17].

Stwardnienie guzowate może również powodować zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym m.in. powstawanie: guzków glejowych kory mózgu, zwojów podstawnych i ścian kory mózgu. Częstym objawem stwardnienia guzowatego jest współwystępowanie padaczki (80-90% osób z stwardnieniem guzowatym) i niedorozwoju umysłowego (60-70% osób z stwardnieniem guzowatym) [17]. Napady padaczkowe rozpoznaje się zwykle w II i III kwartale życia [15]. Innymi objawami są: problemy ze snem, nauką, zmiany zachowania, współistnienie zespołu/syndromu Westa (WS), zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (*ang. Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD*), autyzm [27].

W przebiegu stwardnienia guzowatego może dojść do powstania zmian w obrębie mózgowia:

- guzków okołokorowych,
- podwyściółkowych guzków okołokomorowych (SEN, *ang. Subependymal Nodules*),
- gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (SEGA, *ang. Subependymal Giant Cell Astrocytomas*, inaczej określanego również jako SGCT, *ang. Subependymal Giant Cell Tumors*) [25], [26].

Podwyściółkowe guzki okołokomorowe (SEN) występują u 92-100% osób ze stwardnieniem guzowatym. Zazwyczaj są one zwapnione, nie powodują powstawania wodogłowia i najczęściej nie dają objawów [30]. Charakterystyczne zwapnienia są stwierdzane w badaniu tomografii komputerowej u większości badanych (90%) [28]. Tomografia komputerowa jest skuteczniejsza od rezonansu

magnetycznego [30]. Jedynie u dzieci poniżej 2. roku życia ze względu na brak zwapnienia ich wykrywalność w badaniach obrazowych jest niższa i wynosi około 80%. Około 10% podwyściółkowych guzków okołokomorowych ulega transformacji w gwiazdki podwyściółkowe olbrzymiokomórkowe [18].

Gwiazdzia podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy w przebiegu stwardnienia guzowego

Gwiazdzia podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy (SEGA; ang. *Subependymal Giant Cell Astrocytoma*) to guz mózgu, powstający w ścianach bocznych komór, zwykle w okolicy otworu międzykomorowego Monro. Guzy te mogą wpuklać się do komór bocznych mózgu, powodując utrudnienie przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego [28]. Charakteryzuje je niski stopień złośliwości (I stopień według WHO) i powolny wzrost [21]. Gwiazdzia podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy charakteryzuje się stopniowym wzrostem, który występuje zazwyczaj w ciągu dwóch pierwszych dekad życia [98]. W przypadku gwiazdzia podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego średnica guza jest większa niż 1 cm, ale zmiana może znacznie bardziej rozrastać się, osiągając wymiary nawet powyżej 10 cm. Podstawowe utkanie tego guza stanowią komórki gemistocytopodobne (składające się głównie z bogatych w cytoplazmę, okrągłych komórek o jądrach umieszczonych ekscentrycznie) i wyraźne włóknkowe podścielisko (makroskopowo tworzą tzw. guzki podwyściółkowe) [21], [138]. Większość z tych komórek ma wiele ognisk i występuje w komorach bocznych w okolicy jądra ogoniastego. Guzy te są uważane za łagodne pomimo ich atypowego obrazu mikroskopowego i czasami występującej martwicy oraz podwyższonego indeksu mitotycznego [31].

Tabela 2. Porównanie podwyściółkowych guzków okołokomorowych z gwiazdzikiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym [24], [25].

Cecha	Podwyściółkowe guzki okołokomorowe (SEN)	Gwiazdzia podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy (SEGA)
Rozmiar	<10mm	>10mm
Wzrost	Brak	Postępujący wzrost
Umiejscowienie	W komorach	Okolice otworu międzykomorowego Monro
Wodogłowie	Rzadko lub wcale	Często
Tomografia komputerowa	Dobrze widoczna na TK (zwapnienia)	Wzmocnienie przez kontrast
Rezonans magnetyczny	1/3 utracona w MRI	Najlepiej widoczna na MRI
Chirurgia	Nie ma potrzeby wykonywania zabiegu chirurgicznego	Konieczność zabiegu jeśli guz powoduje wodogłowie lub inne zaburzenia neurologiczne

Różnice pomiędzy podwyściółkowym guzem okołokomorowym, a gwiazdzikiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym mogą być trudne do uchwycenia przez lekarzy [34]. Wynika to z faktu, iż gwiazdzia podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy (SEGA) powstaje z podwyściółkowych guzków okołokomorowych, które są podobne do siebie pod względem histologicznym. Nowotwór gwiazdzia podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy w każdym przypadku narasta z czasem i wymaga leczenia

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



chirurgicznego, w przeciwieństwie do podwyściółkowych guzków okołokomorowych [33]. W literaturze zmiany opisywane jako większe, niż 5-12 mm, znajdujące się w pobliżu otworu międzykomorowego Monro, z niepełnymi zwapnieniami klasyfikuje się raczej jako gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy, niż podwyściółkowe guzki okołokomorowe [33].

2.2. KLASYFIKACJA

Poniżej przedstawiono klasyfikację najważniejszych nowotworów neuroepitelialnych (które ogółem stanowią około 35% guzów śródczaszkowych [52]) opracowaną w 2007 roku przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*).

Tabela 3. Klasyfikacja nowotworów ośrodkowego układu nerwowego Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [52], [82].

Lp.	Guz	Stopień
1	Nowotwory szeregu astrocytarnego (glejaki astrocytarne, gwiaździaki)	
1.1	Gwiaździak rozlany	II°
1.2	Gwiaździak anaplastyczny	III°
1.3	Glejak wielopostaciowy (glioblastoma)	IV°
2	Gwiaździaki o wzroście ograniczonym	
2.1	Gwiaździak włosowatokomórkowy	I°
2.2	Żółtakogwiaździak pleomorficzny	II°
2.3	Gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy (ang. <i>Subependymal Giant Cell Astrocytoma, SEGA</i>)	II°
3	Nowotwory gleju skąpowypustkowego	
3.1	Skąpodrzewiak	II°
3.2	Skąpodrzewiak anaplastyczny	III°
4	Glejaki mieszane	
4.1	Skąpodrzewiakogwiaździak	II°
4.2	Skąpodrzewiakogwiaździak anaplastyczny	III°
5	Nowotwory gleju wyściółkowego	
5.1	Wyściółczak	II°
5.2	Wyściółczak anaplastyczny	III°
5.3	Wyściółczak śluzakowato brodawkowaty	I°
5.4	Podwyściółczak	I°
6	Nowotwory pochodzenia zarodkowego (embrionalnego)	
6.1	Rdzeniak	IV°
6.2	Prymitywne nadnamiotowe nowotwory neuroektodermalne (PNET)	IV°
6.3	Nabłoniak rdzeniakowy	IV°
6.4	Wyściółczak zarodkowy	IV°
6.5	Atypowy nowotwór teratoidny (rabdoidny)	IV°
7	Nowotwory o niewyjaśnionej histogenezie	
7.1	Gwiaździak zarodkowy	Brak danych
7.2	Glejakowatość mózgu	II/III°
7.3	Glejak struniakowaty spłotu naczyniówkowego komory trzeciej	II°
8	Nowotwory spłotu naczyniówkowego	

Lp.	Guz	Stopień
9	Guzy neuronalne i mieszane neuronalno-glejowe	
9.1	Zwojak	I°
9.2	Zwojak mózdzku dysplastyczny (choroba Lhermitte'a-Duclos)	I°
9.3	Zwojakoglejakdesmoplastyczny wieku dziecięcego	I°
9.4	Nowotwór dysembrioplastycznyneuroepitelialny	I°
9.5	Zwojakoglejak	II°
9.6	Zwojakoglejakanaplastyczny	III°
9.7	Nerwiak komórkowy ośrodkowy	II°
9.8	Przyzwojak (paraganglioma)	bd.
9.10	Tłuszczakonerwiak komórkowy mózdzku	II°
10	Guzy neuroepitelialne wywodzące się z mięszu szyszynki	
10.1	Szyszyniak	II°
10.2	Szyszyniak zarodkowy	IV°
10.3	Mieszane nowotwory szyszynki	Brak danych

2.3. ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

2.3.1. ETIOLOGIA

Stwardnienie guzowate jest chorobą o podłożu genetycznym, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący [15], [101]. Schorzenie to spowodowane jest mutacją w genach *TSC1* (chromosom 9) i *TSC2* (chromosom 16) [35], [101]. Mechanizm powstania tej mutacji nie został dotąd poznany. Mutacje w obrębie genów *TSC1* i *TSC2* stwierdzane są u około 85% pacjentów spełniających kliniczne kryteria rozpoznania stwardnienia guzowatego. U około 15% pacjentów ze stwardnieniem guzowatym (SG) nie stwierdza się jednak żadnej mutacji w obrębie genów *TSC1* i *TSC2*, a rozpoznanie stawiane jest na podstawie obrazu klinicznego [19].

2.3.2. CZYNNIKI RYZYKA

Szacuje się, że powyżej 60% przypadków zachorowań na stwardnienie guzowate wynika z mutacji samoistnych [16]. Zachorowania rodzinne stanowią około 1/3 przypadków choroby i w równych proporcjach związane są z mutacją w genach *TSC1* i *TSC2* [18].

Geny *TSC1* i *TSC2* są genami supresorowymi tzn. w przypadku mutacji genów dochodzi do transformacji nowotworowej komórek [16]. Geny te są dwoma głównymi regulatorami szlaku sygnałowego kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1) [130]. Gen *TSC2* znajduje się w krótkich ramionach chromosomu 16 i składa się z 42 egzonów. W wyniku transkrypcji genu *TSC2* powstaje mRNA kodujące białko – tuberynę [16], [37] (wykazuje ona aktywność GTPazy, przez co hamuje należące do rodziny Ras białka G takie jak: Rap1, Rab2 oraz Rheb [18]). Gen *TSC1* jest zlokalizowany

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



w długich ramionach chromosomu 9, składa się z 23 egzonów i koduje białko – hamartynę [16], [37]. Obraz kliniczny choroby jest łagodniejszy w przypadku mutacji genu *TSC1*, niż *TSC2*. Autyzm, upośledzenie umysłowe, ciężki typ padaczki pojawiają się częściej u pacjentów z mutacją genu *TSC2* [87]. Tylko około 12-19% (na podstawie danych z referencji [130] 20-25%) mutacji odbywa się w genie *TSC1*, a zdecydowanie więcej 65-70% mutacji jest wykrywanych w genie *TSC2* [36]. Według badań epidemiologicznych gwiazdziak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy występuje równie często u mężczyzn, jak i kobiet [16]. Nie stwierdza się natomiast różnic rasowych, jak również różnic w rozmieszczeniu geograficznym w zakresie występowania stwardnienia guzowego [16]. Ponadto, w stwardnieniu guzowym, mutacja dezaktywująca w genie *TSC1* lub *TSC2* prowadzi do rozwoju guzów typu hamartoma w całym organizmie [130].

Tabela 4. Przedstawienie danych odnośnie genów odpowiadających za rozwój stwardnienia guzowego [36].

Cecha	Gen <i>TSC1</i>	Gen <i>TSC2</i>
Lokalizacja na chromosomie	9q34	16p13.3
Wielkość genomu	55kb	44kb
Liczba eksonów	23	42
Białko	Hamartyna	Tuberyna
Wielkość białka	1164 aminokwasów	1807 aminokwasów
Funkcje białka	W kompleksie z tuberyną reguluje mTOR/S6K, wpływa na przyleganie komórek przez interakcje z ezryną i Rho	W kompleksie z hamartyną reguluje mTOR/S6K, aktywuje GTPazę wpływa na cykl komórkowy
Częstość występowania mutacji	12-19%	65-70%
Obraz kliniczny	Łagodniejszy	Cięższy, wcześniej ujawniają się zmiany narządowe

Tuberyna i hamartyna tworzą kompleks hamujący aktywność białka mTOR, pełniącego kluczową rolę w kontroli cyklu komórkowego. Białko mTOR jest kinazą spokrewnioną z kinazami fosfatydylo-3-inozytolowymi i uważa się je za główny element szlaku mTOR [18], [40]; może odgrywać rolę w powstawaniu i rozwoju takich chorób neurologicznych jak: płasawica Huntingtona, choroba Alzheimer'a [39]. Oba białka (tuberyna i hamartyna) tworzą heterodimer, którego molekularnym celem jest małe białko G zwane Rheb. Kompleks *TSC1/2* wywiera hamujący wpływ na białko Rheb za pomocą domeny aktywującej GTP-azę (ang. *GPPase activ atingprotein, GAP*) mieszczącej się w końcowej części białka *TSC2*. Warto też wspomnieć, że Rheb odgrywa znaczącą rolę w przechodzeniu komórki z fazy G0 do G1. Brak aktywnego kompleksu tuberyna-hamartyna, a tym samym wystąpienie czynnej formy białka Rheb aktywuje rybosomalne białko: kinazę -1 S6 (S6K1) oraz indukuje fosforylację białka wiążącego eukariotyczny czynnik inicjujący E4 (4E-BP1), co powoduje odłączenia czynnika zapoczątkowującego translację 4E-BP1 od eIF4, w wyniku czego czynnik ten jest uwalniany [18], [40]. Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie [130]. Cały proces

jest wrażliwy na rapamycynę [18], [40]. Wiadomo też, że jest to jedna z dróg prowadzących do powstawania guzów w stwardnieniu guzowatym [18].

Do czynników ryzyka ponownego wystąpienia gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (SEGA) po przeprowadzonym zabiegu chirurgicznym należą:

- niekompletna resekcja guza (która może być przewidziana z zależności od lokalizacji guza; w przypadkach niskiego ryzyka, całkowitego prawdopodobieństwa resekcji istnieje możliwość reoperacji),
- histopatologiczne cechy wskazujące na wystąpienie nowotworu złośliwego (rzadkie przypadki, większość guzów to zmiany łagodne) [98].

2.4. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNIANIE I OBJAWY

2.4.1. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNIANIE

Ze względu na duże ryzyko powstawania kolejnych nowotworów chorzy na stwardnienie guzowate wymagają przeprowadzania regularnych okresowych badań narządów wewnętrznych [15]. Większość poradni neurologicznych w kraju ogranicza się tylko do leczenia padaczki. Konieczne jest wykonywanie regularnych badań obrazowych zwłaszcza u dzieci z upośledzeniem intelektualnym, u których wczesna diagnoza gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego może być utrudniona, ze względu na łatwość przeoczenia objawów związanych z narastającym ciśnieniem śródczaszkowym, spowodowanym utrudnionym przepływem płynu mózgowo-rdzeniowego. Nieznajomość problematyki choroby powoduje, iż pacjenci z stwardnieniem guzowatym nie są poddawani kompleksowej diagnostyce w celu wczesnego wykrycia zmian nowotworowych [24], [98]. Poniżej przedstawione zostały zalecane badania, które ułatwiają wykrycie stwardnienia guzowatego.

Tabela 5. Zalecane badania kontrolne w stwardnieniu guzowatym [18], [99].

Narządy lub objawy kliniczne	Badania diagnostyczne	Wskazania
Zmiany w mózgu	Tomografia komputerowa (TK) lub rezonans magnetyczny (MRI) mózgu	Potwierdzenie diagnozy stwardnienia guzowatego. Podejrzanie gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (SEGA). Co 1-3 lat u dzieci, rzadziej u dorosłych, nawet w przypadku braku objawów. Zawsze w przypadku wystąpienia napadów padaczkowych po okresie braku napadów.
Padaczka	Elektroencefalografia (EEG)	U wszystkich dzieci poniżej 2. roku życia przed wystąpieniem padaczki należy przeprowadzić seryjne badania EEG. Częstość badań EEG zależy od przebiegu padaczki. W wątpliwych przypadkach konieczne może być EEG.
Rozwój psychoruchowy	Ocena rozwoju w stosunku do wieku pacjenta	W momencie stawiania diagnozy. Przed pójściem do szkoły.
Skóra	Dokładne badanie fizykalne z użyciem lampy Wooda	Potwierdzenie diagnozy.

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana w leczeniu pacjentów z gwiazdździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Narządy lub objawy kliniczne	Badania diagnostyczne	Wskazania
Oczy	Badanie dna oka	Potwierdzenie diagnozy. W zależności od indywidualnych wskazań.
Serce	Echokardiografia	Potwierdzenie diagnozy, szczególnie u najmłodszych pacjentów. Objawy wskazujące na obecność guza serca. W momencie stawiania diagnozy jako badanie rutynowe. Arytmia.
	Elektrokardiografia (EKG)	Przed zabiegami chirurgicznymi.
Płuca	Tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej	U młodych kobiet bez objawów klinicznych naczyniakowości limfatycznej (LAM) - jednorazowo. U kobiet z objawami klinicznymi naczyniakowości limfatycznej (LAM) co 6–12 miesięcy.
	Badanie czynnościowe płuc	U kobiet z objawami klinicznymi naczyniakowości limfatycznej (LAM) co 6–12 miesięcy.
Nerki	Ultrasonografia (USG) jamy brzusznej	U wszystkich pacjentów w momencie stawiania diagnozy. U dzieci starszych i dorosłych co 1–3 lata. U dzieci z wielotorbielowością nerek.
	Badanie wydolności nerek	U dorosłych ze znacznie zniszczonymi nerkami.

Tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny. Podczas Konferencji dotyczącej Leczenia Stwardnienia Guzowego w 1998 roku zalecono wykonywanie badań tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego co 1-3 lata u dzieci i młodzieży (częstość przeprowadzania tych badań jest większa u chorych z mutacją TSC2) [34]. Zalecenia te są nadal aktualne i badania powinny być wykonywane z podaną powyżej częstotliwością do momentu osiągnięcia 20 lat, mimo braku występowania objawów gwiazdździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego. Z kolei w przypadku osób ze zidentyfikowanym gwiazdździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (SEGA) badania obrazowe należy wykonywać częściej w celu monitorowania ewentualnego rozwoju wodogłowia [98], [135]. Według ekspertów rezonans magnetyczny jest najlepszą metodą obrazowania gwiazdździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego. Badanie MRI umożliwia: ocenę wielkości guza, jego relacji do sąsiednich struktur oraz zaplanowanie przyszłego zabiegu chirurgicznego [41]. W tomografii komputerowej obraz gwiazdździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego jest izo- albo hipodensyjny, ulega wzmocnieniu kontrastowemu. W rezonansie magnetycznym w obrazach T₁-zależnych jest izo- albo hipodensyjny, w obrazach T₂-zależnych jest hyperdensyjny [41]. Lokalizacja guza w okolicy otworu Monro ułatwia ustalenie rozpoznania [23].

Badania genetyczne. U dzieci i młodzieży rozpoznanie stwardnienia guzowego często jest możliwe tylko na podstawie badań genetycznych. Dla rodziców tych dzieci wykluczenie choroby na podstawie badań genetycznych ma ogromne znaczenie [18]. Diagnostyka molekularna nie jest powszechnie stosowana, ale też nie jest konieczna do postawienia diagnozy [17]. Dodatni wynik badania genetycznego potwierdza rozpoznanie choroby, jednak wynik ujemny nie wyklucza jej w 100%. U pacjentów z klinicznym rozpoznaniem choroby nie udaje się wykryć mutacji w około 10-17% przypadków [18].

Diagnostyka różnicowa. Rozpoznanie stwardnienia guzowego często sprawia lekarzom trudności. Problemy diagnostyczne wynikają z szerokiego wachlarza postaci klinicznych od ciężkich do słabo zauważalnych [18]. W celu rozpoznania stwardnienia guzowego lekarz musi zebrać szczegółowy wywiad dotyczący występowania choroby w rodzinie [17], [38]. Klasyczna triada objawów stwardnienia guzowego obejmuje: napady padaczkowe, upośledzenie umysłowe oraz zmiany skórne [15], [16], [17].

Rozpoznanie stwardnienia guzowego jest pewne po spełnieniu 2 kryteriów dużych lub 1 dużego i 2 małych spośród przedstawionych w tabeli poniżej [15], [17], [28], [38]. Rozpoznanie jest prawdopodobne jeśli spełnione jest 1 duże kryterium i 1 małe, a jest możliwe gdy występuje wyłącznie 1 objaw duży lub 2 i więcej objawów małych [17].

Tabela 6. Kryteria rozpoznawania stwardnienia guzowego [16].

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

2.4.2. OBJAWY

Ze względu na swoją lokalizację (okolice przegrody Monro) gwiazdziak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy może powodować zaburzenia krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego i wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, co w konsekwencji prowadzi do powstania wodogłowia, a nawet zgonu [18]. Do potencjalnych objawów związanych z obecnością gwiazdziaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego zalicza się: bóle głowy, nudności, wymioty, występowanie napadów padaczkowych, nadmierną senność oraz inne niepokojące objawy neurologiczne takie jak: pogorszenie wzroku, trudności w poruszaniu, deficyty poznawcze, pogorszenie zdolności intelektualnych, niewyjaśnione pogorszenie sprawności fizycznej [20], [27], [46], [98].

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 7. Objawy kliniczne stwardnienia guzowatego [27].

Narządy	Objawy stwardnienia guzowatego
Mózg/objawy neurologiczne	Gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy
	Podwyściółkowe guzki okołokorowe
	Padaczka/drgawki
	Zespół Westa (WS)
	Autyzm
	Agresywne zachowania
	Problemy ze snem
	Zespół ADHD
	Problemy z nauką
	Opóźnienie rozwoju umysłowego
	Zaburzenia depresyjne
	Zaburzenia lękowe
	Psychotyczne choroby związane z padaczką
	Nerki
Policystyczne nerki	
Rak nerkowokomórkowy	
Cysty	
Serce	<i>Rhabdomyoma</i> (niezłśliwy nowotwór mięśni poprzecznie prążkowanych serca)
	Tętniak aorty
	Arytmia
Skóra	Plamy hipopigmentacyjne
	Skóra szaragynowa
	Włókniaki płaskie okolicy czołowej
	Znamiona bezbarwne
	Plamki typu <i>confetti</i>
Płuca	Naczyniakowatość limfatyczna (LAM)
Oczy	Krótkowzroczność
	Dalekowzroczność
	Zez
Zęby	Mnogie ubytki szkliwa
	Włókniaki dziąseł
Szkielet	Torbiele kości

2.5. ROKOWANIE

Rokowanie w przypadku gwiazdździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego zależy od stopnia ciężkości objawów i czasu rozpoznania choroby [43]. W większości przypadków rokowanie jest pomyślne [110]. Na podstawie analizy serii trzech przypadków pacjentów z gwiazdździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym można stwierdzić, że długoterminowe rokowania po zabiegach operacyjnych są (duże guzy również mogą zostać usunięte) korzystne dla pacjentów [111]. Niekorzystne rokowanie może występować w przypadku osób młodych, a także w sytuacji niemożności całkowitej resekcji guza [110]. Jednakże warto zwrócić uwagę, iż powikłania neurologiczne (w tym guzy w ośrodkowym układzie nerwowym, stan padaczkowy) wraz z powikłaniami nerkowymi

(niewydolność nerek, rak nerki) stanowią główną przyczynę zgonów wśród chorych na stwardnienie guzowate [17]. U osób, u których postawiono błędną diagnozę lub u których nie monitorowano zmian rozrostowych w obrębie mózgowia może dojść do zgonu z powodu nagłego wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego lub rzadziej krwawienia do guza w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [40].

Zmiany narządowe u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym podwyższają ryzyko zgonu, jednak regularne badania obrazowe (zaleca się przeprowadzanie badania rezonansu magnetycznego co roku aż do ukończenia 10. roku życia, szczególnie u pacjentów, gdzie w rodzinie występowały przypadki stwardnienia guzowatego) oraz opieka nad pacjentami z rozpoznaną chorobą Bourneville`a znacznie wydłużyły długość ich życia. Wczesne wykrycie i rozpoczęcie leczenia guza może znacząco poprawić długość i jakość życia ludzi chorych na to schorzenie [34], [112]. Nierzadko pacjenci dożywają późnej starości.

W ostatnich czasach postęp naukowy przyczynił się do redukcji śmiertelności oraz chorobowości związanej ze stwardnieniem guzowatym. Niemniej jednak około 40% pacjentów umiera przed 35 rokiem życia [51]. Przyczyny zgonów pacjentów chorych na stwardnienie guzowate podano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Główne przyczyny śmierci pacjentów ze stwardnieniem guzowatym w poszczególnych grupach wiekowych według Shepherd'a [51].

Wiek (lata)	Najczęstsza przyczyna śmierci
0-9	Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym, stan padaczkowy, odoskrzelowe zapalenie płuc.
10-19	Guzy mózgu, niewydolność nerek, stan padaczkowy.
20-29	Stan padaczkowy, niewydolność nerek, guzy mózgu.
30-39	Niewydolność nerek, guzy mózgu, stan padaczkowy.
40-49	Niewydolność nerek, limfangioleiomiomatoza.
>50	Niewydolność nerek, limfangioleiomiomatoza.

2.6. EPIDEMIOLOGIA

W niniejszym rozdziale przedstawiono najbardziej aktualne i możliwe do zdobycia dane dotyczące epidemiologii analizowanego schorzenia.

2.6.1. EPIDEMIOLOGIA W POLSCE

Informacje dotyczące danych epidemiologicznych w Polsce z zakresu analizowanego schorzenia (gwiazdźniak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy w przebiegu stwardnienia guzowatego) są ograniczone. Zgodnie z jedynym przeprowadzonym w Polsce badaniem epidemiologicznym

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



chorobowość stwardnienia guzowego wynosi 1 przypadek do 23 000 osób z populacji ogólnej (Zaremba i wsp. 1968; określony na podstawie liczby przypadków uwzględnionych przy estymacji średniego wskaźnika chorobowości 95% przedział ufności: 1/31 000 – 1/17 000).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.6.2. EPIDEMIOLOGIA NA ŚWIECIE

Świat. Na podstawie dwóch retrospektywnych badań populacyjnych przeprowadzonych w Irlandii Północnej i Tajwanie oszacowano, że rozpowszechnienie stwardnienia guzowatego mieści się w przedziale 1:14 000-25 000 przypadków, a według starszych oszacowań 1:10 000 przypadków [136]. Z kolei w populacji ze zidentyfikowanymi mutacjami w obrębie genów *TSC1* i *TSC2* rozpowszechnienie stwardnienia guzowatego wynosi 9:100 000 przypadków [134]. Chorobowość wśród dzieci na świecie wynosi 1:10 000 – 23 000 [104]. W populacji dzieci poniżej 5 roku życia choroba występuje z częstością 1:4 300 przypadków [40], [134], natomiast wśród noworodków od 1:6 000 (6,9:100 000) [101], [135], [136], [137] do 1:17 300 przypadków [101], niezależnie od przynależności etnicznej,

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



rasowej czy płci [13]. Obecnie liczba rozpoznań rośnie. Obecnie na stwardnienie guzowate choruje ponad 1-2 milionów ludzi na świecie [137]. W zależności od opracowania gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy występuje rzadko w populacji guzów neuroepitelialnych, spotykany jest u 5-20% chorych na stwardnienie guzowate [101], [134]. Guzki podwyściółkowe, czy zmiany prekursorowe dla tego typu gwiaździaka (ale nie sam guz) występują znacznie częściej u prawie 90% pacjentów z tą chorobą [52]. Ponadto 10-15% pacjentów chorych na stwardnienie guzowate nie posiada zidentyfikowanej mutacji w obrębie genów TSC1 i TSC2 [135].

Europa. Brytyjskie Stowarzyszenie Chorych na Stwardnienie Guzowate (TSA, ang. *Tuberous Sclerosis Association*) oszacowała częstość występowania stwardnienia guzowatego na 1:6 000-10 000 osób [49]. Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania stwardnienia guzowatego w poszczególnych regionach przedstawiono w tabeli poniżej. W Holandii u 20% pacjentów z stwardnieniem guzowatym diagnozuje się gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego [48].

Tabela 9. Częstość zachorowań na stwardnienie guzowate według danych z poszczególnych państw Europy [22].

Państwo	Wiek	Chorobowość
Szwecja	0-20	1:12 900
	11-15	1:6 800
Wielka Brytania (rejon Oksfordu)	<65	1:29 900
	<30	1:21 500
	<5	1:15 400
Wessex, Anglia	Ogólnie	1: 20 408
Szkocja	Ogólnie	1:27 000
Irlandia Północna	Ogólnie	1:24 956
		1:14 000 [136]

Stany Zjednoczone Ameryki (USA). Instytut zajmujący się tematyką zaburzeń neurologicznych (NINDS, ang. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) oszacował częstość występowania stwardnienia guzowatego w Stanach Zjednoczonych na 1: 25 000-40 000 w populacji ogólnej i około 1 na 6 000 - 17 300 dzieci [13].

Azja. W Tajwanie chorobowość w zakresie stwardnienia guzowatego wynosiła 1:95 136 w latach 2004-2006. U dzieci poniżej 6. roku życia istnieje wyższe ryzyko wystąpienia stwardnienia guzowatego (1:14 608); niż u dzieci poniżej 18. roku życia (1:24 617). Średnia wieku w rozpatrywanej grupie wynosiła 14 lat (przedział: 3 miesiące-75 lat) [50].

Tabela 10. Częstość zachorowań na stwardnienie guzowate według danych z poszczególnych państw Azji [22].

Państwo	Wiek	Chorobowość
Japonia (San-in)	Ogólnie	1:31 00
	Ogólnie	1:95 136 1: 25 000 [136]
Tajwan	< 30 roku życia	1:37 415
	< 18 roku życia	1:24 617
	< 12 roku życia	1:18 851
	< 6 roku życia	1:14 608

Dane dotyczące zapadalności na stwardnienie guzowate są trudno dostępne. W literaturze przedstawiane są dużo częściej dane dotyczące chorobowości.

Gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy występuje rzadko wśród guzów ośrodkowego układu nerwowego, spotykany jest natomiast u 6-16% osób cierpiących na stwardnienie guzowate. Jest wykrywany w pierwszych 20. latach życia; około 2/3 przypadków jest diagnozowanych już w pierwszych 12. miesiącach życia, ale istnieje spora grupa osób, które dowiadują się o chorobie znacznie później, już w wieku dorosłym [44].

Podwyściółkowe guzy okołokomorowe występują w przypadku 90-100% osób cierpiących na stwardnienie guzowate w ciągu całego okresu życia. Padaczka ma miejsce u 66-93% osób z rozpoznaniem stwardnienia guzowatym, najczęściej występuje do 8. roku życia. Z kolei gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy występuje u 6-27% osób z stwardnieniem guzowatym, najczęściej wykrywa się go od 8.-16. roku życia [13], [46].

Zgodnie z wynikami przeglądu opublikowanego w 2009 roku [48] rozpowszechnienie gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego wśród pacjentów ze stwardnieniem guzowatym wynosi:

- 16% (95% CI: 12 – 21%) przy uwzględnieniu kryterium radiologicznego SEGA (guzki nowotworowe w pobliżu kanału Monro widoczne w obrazowaniu metodą tomografii komputerowej po wzmocnieniu barwnikowym),
- 9% (95% CI: 7 – 12%) przy uwzględnieniu kryterium histologicznego SEGA.

2.7. METODY LECZENIA

Metody leczenia stwardnienia guzowatego opierają się na leczeniu poszczególnych zmian w narządach i występujących w tej chorobie objawów. W przypadku padaczki ogranicza się do przyjmowania leków przeciwpadaczkowych, stymulacji nerwu błędnego, stosowania diety ketogennej i w ostateczności zabiegu chirurgicznego. Opóźnienie umysłowe leczone jest przez psychologów, stymuluje się rozwój takich osób i podaje leki przeciwpadaczkowe. Zmiany skórne są możliwe do

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



usunięcia dzięki: terapii laserem, krioterapii, dermabrazji. Zmiany w obrębie serca są leczone objawowo, w groźniejszych przypadkach stosuje się chirurgię. Zmiany w obrębie płuc leczy się za pomocą terapii hormonalnej, w ostateczności podejmowana jest decyzja o przeszczepie. W przypadku nerek stosowana jest embolizacja i nefrektomia. Poniżej przedstawiono dostępne sposoby leczenia stwardnienia guzowego.

Tabela 11. Leczenie stwardnienia guzowego [18], [98].

Narządy/objawy kliniczne		Leczenie
Gwiazdziak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy (SEGA)		Resekcja chirurgiczna. Farmakoterapia z zastosowaniem ewerolimusu. Gamma nife.
Padaczka		Leki przeciwpadaczkowe (głównie wiga batryna). Chirurgiczne leczenie padaczki. Stymulator nerwu błędnego. Dieta ketogenna.
Opóźnienie rozwoju psychoruchowego, zaburzenia zachowania		Stymulacja rozwoju, wczesne leczenie padaczki. Terapia psychologiczna. Leki stymulujące w przypadku ADHD. Melatonina w zaburzeniach snu.
Zmiany skórne		Terapia laserem, krioterapia, dermabrazja, zabieg chirurgiczny.
Narząd wzroku		Najczęściej nie wymaga leczenia.
Serce		Objawowe leczenie zaburzeń serca i niewydolności krążenia. Leczenie chirurgiczne w przypadku dużych zaburzeń hemodynamicznych.
Płuca		Terapia hormonalna. Ewerolimus. Przeszczep płuca.
Nerki	Naczyniomięśniakotłuszczak (AML)	Embolizacja lub częściowa nefrektomia. Ewerolimus.
	Nowotwory złośliwe	Nefrektomia.
	wielotorbielowość	Leczenie jak w niewydolności nerek (kontrola parametrów nerkowych i ciśnienia krwi).

Operacja w leczeniu gwiazdziaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego jest tradycyjnym standardem leczenia [98]. Dotychczas pacjenci nie mieli dostępu do żadnych leków stosowanych w terapii podwyściółkowego gwiazdziaka olbrzymiokomórkowego. Odkrycie leków należących do grupy inhibitorów mTOR (ang. *mammalian Target Of Rapamycin*) takich jak ewerolimus umożliwiło rozpoczęcie skutecznego leczenia farmakologicznego. Postępowanie terapeutyczne jest zawsze ustalane indywidualnie w zależności od lokalizacji zmian, ich zaawansowania.

2.7.1. LECZENIE FARMAKOLOGICZNE – INHIBITORY mTOR

Ewerolimus. Jest pochodną substancji aktywnej - syrolimus o podobnym mechanizmie działania immunosupresyjnego, jednakże w porównaniu do niej charakteryzuje go większa dostępność biologiczna i krótszy półokres trwania. Ponadto, jest odpowiedzialny za hamowanie sygnału proliferacji

i zatrzymanie podziału limfocytów T w fazie G₁ cyklu komórkowego. Lek łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego (90%) [45].

Ewerolimus jest stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Dodatkowo zarejestrowano go do leczenia gwiaździka podwysciółkowego olbrzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowego u dzieci i dorosłych, którzy wymagają interwencji terapeutycznej, a niezakwalifikowani kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego [12]. W bazach publikacji klinicznych odnaleziono jedynie badania obserwacyjne oraz nierandomizowane badania otwarte, o niewielkiej liczebności populacji, które opisują farmakologiczne sposoby leczenia gwiaździka podwysciółkowego olbrzymiokomórkowego. Według przeprowadzanych badań klinicznych II i III fazy ewerolimus minimalizuje konieczność chirurgicznego usunięcia guza, zapobiega powstaniu wodogłowia oraz innych ciężkich powikłań. Jest dobrze tolerowanym lekiem i skuteczną opcją leczniczą, która zmniejsza konieczność chirurgicznej interwencji. Wpływa na redukcję wielkości guza, zmniejsza częstość występowania napadów epileptycznych oraz poprawia jakość życia [23], [98]. Przerwanie stosowania leku może prowadzić do odrostu guza [98].

Dotychczas nie ma alternatywnego i zarejestrowanego w tym wskazaniu sposobu leczenia farmakologicznego [33]. Warto jednak mieć na uwadze, że obecnie są prowadzone badania kliniczne z zastosowaniem innego leku wśród pacjentów ze stwardnieniem guzowatym – syrolimus. Należy jednak wyraźnie podkreślić, że na chwilę obecną lek ten nie jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu chorych z gwiaździkiem podwysciółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowego [107].

2.7.2. LECZENIE NIEFARMAKOLOGICZNE

Chirurgia. Chirurgia stanowi standard postępowania w gwiaździku podwysciółkowym olbrzymiokomórkowym, ale także w przypadku padaczki lekoopornej i drgawek występujących u 20% pacjentów z stwardnieniem guzowatym [39], [98]. Zabieg chirurgiczny zalecany jest w odniesieniu do osób, w przypadku których stwierdzono objawy sugerujące wzrost ciśnienia śródczaszkowego i u których w badaniach kontrolnych rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej potwierdzono powiększenie objętości guza [25], [52]. Wskazania do zabiegu chirurgicznego obejmują osoby bezobjawowe, jeżeli jest udokumentowany wzrost guza oraz występuje rozszerzenie komór, a także pacjentów objawowych. Wczesne objawy mogą obejmować subtelne zmiany w zachowaniu lub nasilenie napadów padaczkowych [98].

Do potencjalnych powikłań pooperacyjnych zaliczamy: krwotok, utrudnienie bądź zatamowanie przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego, drgawki, infekcje. Ryzyko zgonu u pacjentów

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym wynosi około 10%; badania kliniczne przeprowadzane na mniej niż 20 pacjentach opisują przypadki zgonów z powodu: ostrego wodogłowa, infekcji oraz wzrostu guza; stwierdzono że ryzyko zgonu jest skorelowane z powikłaniami neurologicznymi: przejściowym (10-12%) lub stałym (6%-12,5%) niedowładem, utratą wzroku (20%), ciężkimi zaburzeniami funkcji poznawczych (5%-10,5%) [33]. Warto podkreślić, iż wczesna interwencja chirurgiczna może zapobiec rozwojowi objawów wodogłowa, wzrostowi ciśnienia wewnątrzczaszkowego i związanego z nim zgonu [31], [53]. Niewielkie zmiany są stosunkowo łatwe do usunięcia podczas zabiegu chirurgicznego, w porównaniu do guzów o większych rozmiarach, które rozrastając się mogą powodować uszkodzenia mózgu. Całkowita resekcja guza jest niezwykle istotna, może zmniejszyć ryzyko ponownego odrostu guza. Większość gwiaździaków podwyściółkowych olbrzymiokomórkowych zostaje poddanych resekcji, jednakże w praktyce zdarzają się także przypadki nieoperacyjnych guzów. Efektywność procedury – zabiegu chirurgicznego zależy w dużym stopniu od umiejętności neurochirurga i zespołu medycznego. Aktualnie istnieje potrzeba wprowadzenia bardziej efektywnego, bezpieczniejszego, nieinwazyjnego leczenia minimalizującego konieczność wykonania zabiegu chirurgicznej resekcji guza [33].

Gamma knife. Gamma knife obecnie jest stosowany w ograniczonym zakresie ze względu na niepewność wyników dotyczących skuteczności i braku danych odnośnie bezpieczeństwa [98].

Radioterapia i chemioterapia. W przypadku pacjentów cierpiących na stwardnienie guzowe i gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego przeciwwskazana jest radioterapia i chemioterapia. Niektórzy eksperci kliniczni nie wykluczają możliwości powstawania zmian typu *glioblastoma* (nowotworów wywodzących się z komórek glejowych) w wyniku napromieniowania guza [36].

Ośrodki kliniczne zajmujące się rozpoznawaniem i leczeniem stwardnienia guzowego w Polsce

W Polsce rozpoznaniem w kierunku stwardnienia guzowego oraz leczeniem schorzenia zajmuje się wyspecjalizowany ośrodek w Warszawie: Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka”, Klinika Neurologii i Epileptologii, działający przy Al. Dzieci Polskich 20. Kierownikiem kliniki a jednocześnie czołowym ekspertem w dziedzinie w Polsce jest Prof. dr hab. Sergiusz Józwiak. Podobne działania są również prowadzone w Łodzi w Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii, do której mogą się zgłaszać zarówno dzieci, jak i pacjenci dorośli. Kierownikiem kliniki jest Prof. dr hab. n. med. Wojciech Młynarski [54].

W Poznaniu istnieje także możliwość wykonania odpłatnej analizy genów *TSC1* i *TSC2* warunkujących występowanie stwardnienia guzowego. Badania genetyczne przeprowadzane są w Instytucie Genetyki Człowieka Państwowej Akademii Nauk w Poznaniu [54].

Tabela 12. Ośrodki zajmujące się rozpoznawaniem stwardnienia guzowego w Polsce [54].

Ośrodek	Adres	Zakres działalności
Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka	Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa	Diagnoza/leczenie
Instytut Genetyki Człowieka Państwowej Akademii Nauk	Ul. Strzeszyńska 32, 60-479 Poznań	Badania genetyczne
Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii	Ul. Sporna 36/50, 91-738 Łódź	Diagnoza/leczenie

2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Znajomość standardów postępowania klinicznego wspomaga proces leczenia farmakologicznego. Standardy oparte są o rzeczywiste obserwacje wielu ośrodków klinicznych i dotyczą skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych schematów leczenia w określonych schorzeniach. Należy jednak podkreślić, że brak zaleceń dotyczących poszczególnych sposobów leczenia nie oznacza braku efektywności danego sposobu, a wskazuje jedynie, że jego efektywność mogła nie zostać dotychczas oceniona (np. z powodu innowacyjności terapii). Standardy i rekomendacje są pomocne w podejmowaniu decyzji o wdrożeniu leczenia i jego rodzaju, zmianie stosowanych leków, zakończeniu farmakoterapii, jak również pomagają w prowadzeniu leczenia w poszczególnych subpopulacjach pacjentów. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leków stosowanych 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.

Tabela 13. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, a nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego [stan na: 07.02.2014 rok].

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[57]	Polska	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	-	Nie zidentyfikowano.
[58]		Polskie Towarzystwo Neurologiczne	-	Nie zidentyfikowano.
[59]		Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych	-	Nie zidentyfikowano.
[54]		Stowarzyszenie chorych na stwardnienie guzowate	-	Nie zidentyfikowano. Komentarz: Na stronie internetowej Stowarzyszenia odnaleziono informacje, że produkt leczniczy Votubia® jest stosowany w leczeniu stwardnienia guzowego.
[69]		Polska Unia Onkologii	-	Nie zidentyfikowano.
-**			Opinia ankietowanych przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa ekspertów klinicznych	2013
[65]	Wielka Brytania	National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)	-	Nie zidentyfikowano.
[70]		National Institute for	-	Nie zidentyfikowano.

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		Health and Research (NIHR)		
[113]		Tuberous Sclerosis Association (TSA)	2011	Wytyczne dotyczące leczenia chorych ze stwardnieniem guzowatym: Wytyczne zalecają stosowanie w leczeniu SEGA leku ewerolimus, który może przyczyniać się do zmniejszenia objętości guza.
[96]	Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	-	Nie zidentyfikowano.
[94]	Hiszpania	Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)		Nie zidentyfikowano.
[86]	Stany Zjednoczone	American Cancer Society (ACS)	2013	Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne (ang. <i>American Cancer Society, ACS</i>) zaleca stosownie leku ewerolimus (produkt leczniczy Afinitor®) u pacjentów, u których nie można zastosować leczenia operacyjnego. Lek ten przyczynia się do zmniejszenia objętości guza i może powodować spowolnienie jego wzrostu.
[81]		Food and Drug Administration (FDA)	2012	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków rekomenduje stosowanie leku ewerolimus (Afinitor®) u pacjentów powyżej 1. roku życia; dotychczasowo lek ten był stosowany wyłącznie u pacjentów ≥ 3 . roku życia.
[67]		American Academy of Neurology (AAN)	-	Nie zidentyfikowano.
[85]		Tuberous Sclerosis Alliance (TS Alliance)	2011	Zaleca się (Roach i wsp., 1999) chirurgiczne usuwanie SEGA w stosunku do guzów rosnących i wywołujących objawy. Nie zaleca się stosowania radioterapii. Wytyczne zalecają stosowanie u wszystkich pacjentów, u których nie można dokonać usunięcia chirurgicznego inhibitora mTOR ewerolimus (Afinitor®). Wytyczne podkreślają, że stosowanie tego leku przyczynia się do zahamowania wzrostu gwiazdzianki podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego (ang. SEGA). Nie wiadomo, czy długotrwałe leczenie inhibitorem mTOR ostatecznie może doprowadzić do całkowitej redukcji w przyszłości lub zapobiegania odrostowi gwiazdzianki podwysięłkowego olbrzymiokomórkowego (ang. SEGA).
[76]		American Society of Clinical Oncology (ASCO)	-	Nie zidentyfikowano.
[75]		Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	-	Nie zidentyfikowano.
[89]		National	-	Nie zidentyfikowano.

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		Comprehensive Cancer Network (NCCN)		
[90]		National Cancer Institute (NCI)	2013	Na stronie NCI podano informacje o możliwości stosowania ewerolimusu i syrolimusu u dzieci chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC). Stosowanie tych leków może przyczynić się do zmniejszenia wielkości guza, eliminując konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych. (poziom wiarygodności 2C – Kontrolowane badanie kliniczne bez randomizacji; poziom wiarygodności danych 3iiiC – niesąsiadujące serie przypadków). Wytyczne podkreślają, że obecnie nie jest znany związek między zmniejszeniem guza a uniknięciem w efekcie zabiegu operacyjnego.
[99]		Cynthia J. Campen, Brenda E. Poter	2011	Celem leczenia farmakologicznego jest zmniejszenie objętości i lub stabilizacja guza. Wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (ang. SEGA) zalecają stosowanie ewerolimusu (produkt leczniczy Afinitor®). Ewerolimus charakteryzuje się bardzo podobnym składem chemicznym do Rapamycyny (syrolimus). Wykazano, że stosowanie syrolimusu i ewerolimusu może przyczynić się do stabilizacji i zmniejszenia objętości guza.
[91]	Kanada	Cancer Care Ontario (CCO)	-	Nie zidentyfikowano.
[93]		Alberta Health Services (AHS)	-	Nie zidentyfikowano.
[77]	Australia	National Health and Medical Research Council (NHMRC)	-	Nie zidentyfikowano.
[78]		Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)	-	Nie zidentyfikowano.
[71]		Australasian Tuberous Sclerosis Society (ATSS)	2009	W wytycznych nie poruszono kwestii dotyczących leczenia farmakologicznego, opisano jedynie terapię stosowaną w przypadku wystąpienia padaczki, zmian dermatologicznych i innych schorzeń. Wytyczne podkreślają, iż obecnie w leczeniu objawowych guzów standardem jest wykonywanie zabiegu chirurgicznego.
[73]	Belgia	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)	-	Nie zidentyfikowano.
[80]	Międzynarodowe	National Organization for Rare Disorders (NORD)	-	Nie zidentyfikowano.
[98]		TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy	2013	Wytyczne podkreślają, że celem stosowania farmakoterapii u pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym jest zmniejszenie objętości guza i jego ustabilizowanie. Zaleca

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		Management		się stosowanie ewerolimusu u pacjentów w wieku 3 lat i starszych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Stosowanie tego produktu leczniczego może przyczynić się do zmniejszenia rozmiaru guza, a efekt może utrzymywać się i przyczynić do zmniejszenia częstotliwości napadów padaczkowych i poprawy jakości życia u części pacjentów z tym schorzeniem.
[95]		World Health Organization (WHO)	-	Nie zidentyfikowano.
[72]	Europa	European Neurological Society (ENS)	-	Nie zidentyfikowano.
[92]		European Society for Medical Oncology (ESMO)	-	Nie zidentyfikowano.

*Produkt o nazwie handlowej Afinitor[®] - lek zarejestrowany na terenie USA pod tym samym wskazaniem i o tym samym składzie i właściwościach, co produkt o nazwie handlowej Votubia[®] - zarejestrowany na terenie EU; ** metodologię i wyniki badania kwestionariuszowego przedstawiono na etapie Analizy ekonomicznej.

Na podstawie informacji z powyższej tabeli należy wyraźnie podkreślić, że jedyną (jak do tej pory) rekomendowaną metodą leczenia farmakologicznego chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, a nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego jest ewerolimus (analizowana interwencja) [81], [85], [86], [90], [98], [99]. Warto zaznaczyć, że NCI oraz Cynthia J i wsp. informują o możliwości stosowania syrolimusu w analizowanym wskazaniu (prowadzone są badania kliniczne z jego wykorzystaniem w leczeniu gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w przebiegu stwardnienia guzowatego) [90], [99], jednak nie jest on zarejestrowany w tym wskazaniu [107]. Dodatkowo przeszukano zasoby bazy TRIP, ale nie zidentyfikowano w niej żadnych wytycznych praktyki klinicznej [79], co wskazuje na eksperymentalną fazę rozwoju technologii opartej na stosowaniu syrolimusu w analizowanym wskazaniu.

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



2.9. GWIAŹDZIAK PODWYŚCIÓŁKOWY OLBRZYMIOKOMÓRKOWY JAKO CHOROBA ULTRARZADKA

Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z podwyściółkowym gwiaździakiem olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowego w Polsce (rozdz. 2.6.1.), analizowaną jednostkę chorobową można zakwalifikować do grona schorzeń ultrarazadkich.

Według definicji przyjętej przez Unię Europejską choroby rzadkie definiuje się jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5:10 000 osób [5], [6]. Nie ma natomiast powszechnie przyjętej międzynarodowej czy unijnej definicji choroby ultrarazadkiej. W Polsce obowiązuje definicja choroby ultrarazadkiej podana przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Informuje ona, że **choroba ultrarazadka występuje z częstością ≤ 1 przypadku na 50 000 osób [7].**

Szacuje się, że obecnie zidentyfikowanych jest około kilku tysięcy chorób rzadkich, które mogą dotyczyć w przybliżeniu 30-40 milionów (6-8%) mieszkańców Unii Europejskiej. Około 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne, ale innym powodem może być również oddziaływanie czynników środowiskowych podczas ciąży lub późniejszych lat życia, a nowe przypadki chorób są regularnie opisywane w literaturze medycznej [6], [8]. W Polsce szacuje się, że na choroby rzadkie łącznie cierpi 1,3 - 2,6 miliona pacjentów [9]. Choroby rzadkie często prowadzą do zgonu: 35% osób z chorobami rzadkimi umiera w pierwszym roku życia, 12% w wieku do 15 roku życia [10].

Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [5], [6], [11].

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób rzadkich są określane zwyczajową nazwą „leków sierocych” (ang. *orphan drugs*). Genezę nazwy „sieroce” stanowi fakt bardzo małej liczby chorych, co powodowało, iż chorzy ci nie znajdowali się w obszarze atrakcyjnym inwestycyjnie z punktu widzenia firm farmaceutycznych. Z finansowego punktu widzenia, prowadzenie badań nad danym produktem przy stosunkowo nielicznej grupie chorych wiązało się z niską stopą zwrotu, co mogło zniechęcać do działań w tym obszarze [6].

Przyznanie statusu leku sierocego przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (ang. *The Committee for Orphan Medicinal Products*; COMP) opiera się na następujących kryteriach:

- stosowanie w przewlekłych chorobach zagrażających życiu lub prowadzących do poważnych konsekwencji zdrowotnych,
- brak alternatywnych metod terapeutycznych lub nie przynoszą one satysfakcjonujących korzyści zdrowotnych,
- choroba rzadko występuje, zapada na nią mniej niż 5 osób na 10 000 mieszkańców lub gdy przychody ze sprzedaży nie pokrywają kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia [5].

Oceniany produkt leczniczy Votubia® w dniu 4 sierpnia 2010 roku otrzymał desygnację Komitetu ds. Leków Sierocych jako lek sierocy we wskazaniu: leczenie pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego [106]. Mając zatem na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowego, **produkt leczniczy Votubia® można zaklasyfikować jako lek sierocy, a więc mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.**

3. INTERWENCJA WNISKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie ewerolimusu w formie tabletek (produkt leczniczy Votubia®). Komisja Europejska w 2 września 2010 roku wydała warunkowe pozwolenie dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej produktu leczniczego Votubia®. Produkt leczniczy Votubia® został zarejestrowany przez Komisję Europejską jako pierwszy i jedyny lek w analizowanym wskazaniu (leczenie pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego) [55], [83], [106].

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu leczniczego Votubia® (ewerolimus, tabletki) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwysiółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

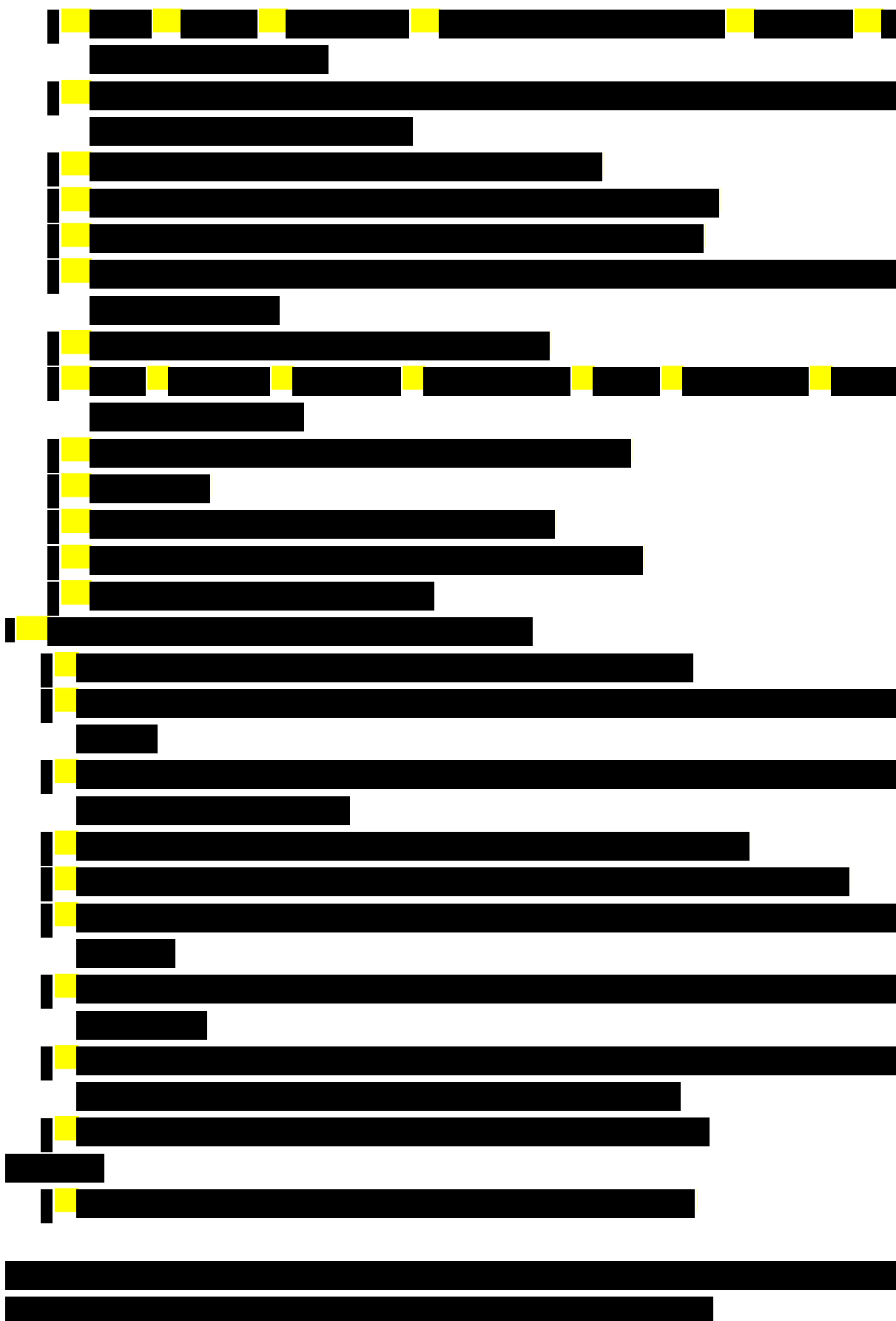
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



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

5. Wyniki zdrowotne (oceniane punkty końcowe)

6.1. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i/lub Rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych



[Redacted content]

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU PODWYŚCIÓŁKOWEGO GWIAZDZIAKA OLBRZYMIOKOMÓRKOWEGO W PRZEBIEGU STWARDNIENIA GUZOWATEGO

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej w leczeniu pacjentów z gwiazdзиakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

Tabela 15. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących leczenia pacjentów z gwiazdзиakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego [stan na: 07.02.2014 rok].

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTM
	Rady Konsultacyjnej przy AOTM	Rady Przejrzystości przy AOTM	
Ewerolimus (produkt leczniczy Votubia®) [Interwencja wnioskowana]	Brak stanowiska [3].	Brak stanowiska [3].	Brak opinii [3].

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla technologii wnioskowanej (ewerolimus, tabletki) stosowanej 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. Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 16. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania 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 [stan na: 07.02.2014 rok].

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Interwencja wnioskowana	ewerolimus (tabletki)	Decyzja odroczone. <i>Komentarz:</i> Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC</i>) odroczył wydanie decyzji dotyczącej rekomendacji dla produktu leczniczego <i>Votubia</i> ® z powodu nie możliwości ustalenia stosunku kosztów do korzyści zdrowotnych wynikających z małej liczby pacjentów biorących udział w badaniu o akronimie EXIST-1. Podmiot odpowiedzialny jest gotowy podjąć współpracę z Australijskim Komitetem Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych w celu zapewnienia dostępu do ewerolimusu [62], [73].	2012
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)			Brak rekomendacji [68].	-
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)			Brak rekomendacji [65].	-
Scottish Medicines Consortium (SMC)			Negatywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie ewerolimusu do obrotu nie dokonał zgłoszenia w analizowanym wskazaniu do Szkockiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Scottish Medicines Consortium, SMC</i>) [64].	2012
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)			Negatywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Podmiot odpowiedzialny nie złożył pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie NHS Walia w	2012

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
			leczeniu pacjentów z gwiżdżakiem podwyżściłkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego [63].	
Haute Autorité de Santé (HAS)			Pozytywna rekomendacja. Komentarz: dotyczy umieszczenia produktu leczniczego Votubia® na liście leków refundowanych do użytku szpitalnego [60].	2012
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)			Brak rekomendacji [61].	-
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)			Brak rekomendacji [66].	-

7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE

W rozdziale opisano aspekty kosztowo-refundacyjne rozważanego problemu decyzyjnego.

Opisano aktualny sposób finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych oraz aktualne wydatki z budżetu przeznaczone na finansowanie świadczeń gwarantowanych pacjentom z analizowanej populacji (por. rozdział 7.1.). Przedstawiono sugerowany sposób finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych wraz z interpretacją możliwości jego wdrożenia (por. rozdział 7.2.). Określono również jednostkowe koszty związane z finansowaniem wnioskowanej technologii na sugerowanych zasadach (por. rozdział 7.3.).

7.1. AKTUALNE WYDATKI PONOSZONE NA LECZENIE PACJENTÓW Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Obecnie produkt leczniczy Votubia® finansowany jest ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego chemioterapia niestandardowa, gdzie istnieje możliwość jego wykorzystania wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. [124] produkt Votubia® jest wydawany pacjentowi bezpłatnie, jako lek stosowane w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego) lub Terapeutycznego Programu Zdrowotnego.

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



Nie są dostępne informacje na temat aktualnych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na opiekę nad pacjentami w stanie klinicznym wskazanych we wniosku.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block with yellow highlights]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



		Alternatywa 1	Alternatywa 2	Alternatywa 3
Kryterium 1	Waga			
	Wartość			
Kryterium 2	Waga			
	Wartość			
Kryterium 3	Waga			
	Wartość			
Kryterium 4	Waga			
	Wartość			
Wzrost				
Kryterium 5	Waga			
	Wartość			

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

		Alternatywa 1	Alternatywa 2	Alternatywa 3
Kryterium 1	Waga			
	Wartość			
Kryterium 2	Waga			
	Wartość			
Kryterium 3	Waga			
	Wartość			
Kryterium 4	Waga			
	Wartość			
Wzrost				
Kryterium 5	Waga			
	Wartość			

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

7.3. Oczekiwane wydatki związane z realizacją proponowanego programu lekowego



8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM), http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (stan na: luty 2014 rok).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM), <http://www.aotm.gov.pl/> (stan na: luty 2014 rok).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 roku.
- [5] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych.
- [6] Ofierska-Sujkowska G, Jagodzińska-Kalinowska K, Matusiewicz W i wsp. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Lek w Polsce* 2012; 03: 26-33.
- [7] Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 66/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2012 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [8] ORPHA www.orpha.net, (stan na: luty 2014 rok).
- [9] Stowarzyszenie Przedstawicieli Producentów Leków Sierocych. Narodowe plany w dziedzinie chorób rzadkich w Unii Europejskiej, http://www.lekisieroce.pl/attachments/Narodowe_plany_w_Europie_Raport.pdf, (stan na: luty 2014 rok).
- [10] Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Choroby ultra-rzadkie, Warszawa, 12 marca 2010, <http://www.czd.pl/pliki/null/organizacjasytemu-chorobyrazadkie.pdf>, (stan na: luty 2014 rok).
- [11] Zimmermann A, Zimmermann R. Sieroce produkty lecznicze. *Farmacja Polska* 2009; 65(15): 15-18.
- [12] Charakterystyka Produktu Leczniczego **Votubia®** (ewerolimus, tabletki). http://www.emea.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002311/WC500112238.pdf (stan na: luty 2014 rok).
- [13] NINDS, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, http://www.ninds.nih.gov/disorders/tuberous_sclerosis/tuberous_sclerosis.htm, (stan na: luty 2014 rok).
- [14] TSA, Tuberous Sclerosis Association, Guidelines for the massessment of cognitive and behavioural issues in TSC, <http://www.tsalliance.org/documents/Guidelines%20for%20the%20Assessment%20of%20Cognitive%20and%20Behavioural%20Issues%20in%20TSC.pdf>, (stan na: luty 2014 rok).
- [15] Dróbka A, Rusin J. Stwardnienie guzowate. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego* 2004; 2-3:192-199.
- [16] Urbańska A, Borzęcki A, Szponar A. Stwardnienie guzowate – zmiany skórne i narządowe. *Nowa medycyna* 2007; 61-65.
- [17] Farfał S, Marchelek M, Dutkiewicz G i wsp. Stwardnienie guzowate – klinika, diagnostyka, leczenie. *Polski Merkuriusz Lekarski* 2004; 16(96): 859-91.
- [18] Domańska-Pakiela D, Kotulska K, Józwiak S. Stwardnienie guzowate: postępy w diagnostyce i leczeniu. *Neurologia Dziecięca* 2008; 17(33): 11-22.
- [19] Józwiak S, Dudzisz-Śledź M. Stwardnienie guzowate – możliwości diagnostyczne i terapeutyczne. *Medycyna Rodzinna* 2010; 11-15. <http://www.czytelniamedyczna.pl/show.php?ktory=3300>, (stan na: luty 2014 rok).
- [20] Skarbek M. Stwardnienie guzowate *Przegląd Urologiczny* 2007.08.02, <http://www.przeglad-urologiczny.pl/artukul.php?1217>, (stan na: luty 2014 rok).
- [21] Walecki J, Jurkiewicz E. Diagnostyka obrazowa nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2007; 3(3): 155-71.
- [22] Jastrzębski K, Zagórski J, Chudzik W i wsp. Molekularne podłoże stwardnienia guzowatego – część I. *Neurologia* 2007; 7 (2): 78-84.

- [23] Krueger DA, Care MM, Holland K i wsp. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *New England Journal Medicine* 2010.11.04; 363(19): 1801-11.
- [24] Konefał J. Stwardnienie guzowate, Stowarzyszenia Chorych na Stwardnienie Guzowate, <http://www.stwardnienie-guzowate.eu/>, (stan na: luty 2014 rok).
- [25] Tuberous Sclerosis Association, Subependymal Giant Cell Tumours in Tuberous Sclerosis Complex <http://www.tuberous-sclerosis.org/publications/fs26sgct.pdf>, (stan na: luty 2014 rok).
- [26] Clarke M, Foy A, Wetjen N i wsp. Imaging characteristic and growth of subependymal giant cell astrocytomas. *Neurosurgical Focus* 2006; 20(1): 1-4.
- [27] Tuberous Sclerosis Alliance, A review of tuberous sclerosis complex with differential diagnosis <http://www.tsalliance.org/>, (stan na: luty 2014 rok).
- [28] Józwiak S. Zmiany narządowe w stwardnieniu guzowatym u dzieci - naturalny przebieg i zalecane badania kontrolne. *Klinika Pediatrii* 2003; 11(2): 235-40.
- [29] Józwiak S. Standardy postępowania w fakomatozach u dzieci. *Standardy Medyczne, Pediatria* 2003; 5(4): 988-99.
- [30] Di Mario FJJ Brain abnormalities in tuberous sclerosis complex. *Journal Child. Neurology* 2004; 19(9): 650-57.
- [31] Grajkowska W, Cielecka-Kuszyk J, Józwiak S i wsp. Badania immunohistochemiczne i ultrastrukturalne podwyściółkowych gwiazdziaków olbrzymiokomórkowych występujących u dzieci z stwardnieniem guzowatym. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 1997; 31(3): 509-21.
- [32] Schwartz R, Fernandez G, Kotulska K i wsp. Tuberous sclerosis complex: Advances In diagnosis, genetics, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007.08; 189-202.
- [33] De Ribaupierre S, Dorfmuller G, Bulteau C i wsp. Subependymal giant-cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease: When should we operate? *Neurosurgery* 2007; 60(1): 83-89.
- [34] Goh S, Butler W, Thiele EA i wsp. Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2004; 63(8):1457-61.
- [35] 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.
- [36] Yates JRW. Tuberous sclerosis. *European Journal of human genetics*, 2006; 14, 1065-73.
- [37] Curatolo P, Bombardieri R, Pinci M i wsp. Recent advances in tuberous sclerosis. *World Journal Pediatrics* 2006; 3:177-86.
- [38] Roach E.S, Gomez M.R, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *Journal Child Neurology* 1998;13(12): 624-28.
- [39] Krueger D, Franz D. Current management of Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatric Drugs* 2008; 10(5): 299-313.
- [40] Jastrzębski K, Zagórski J, Salamon M i wsp. Gwiazdziaak olbrzymiokomórkowy podwyściółkowy w przebiegu stwardnienia guzowatego – opis przypadku. *Aktualności Neurologiczne*, 2007; (1): 49-54.
- [41] Tuberous Sclerosis Association, Clinical Guidelines for the care of patients with Tuberous Sclerosis Complex. 2002.
- [42] Lambrecht V, Goethem J, Özsarlak O i wsp. Tuberous sclerosis and subependymal giant cell astrocytomas. *Journal Belge de Radiologie - Belgisch Tijdschrift voor Radiologi* 2005; 88: 144-45.
- [43] NHS, National Health Service <http://www.nhs.uk/Conditions/Tuberous-sclerosis/Pages/Introduction.aspx>, (stan na: luty 2014 rok).
- [44] Grajkowska W, Józwiak S, Roszkowski M i wsp. Pathology and molecular genetics of central nerves system tumours In children with tuberous sclerosis complex. *Annals of Diagnostic Pediatric Pathology* 2003; 7(3), 60-64.
- [45] Herman Z. Leki immunosupresyjne; Hormony, Witaminy, Leki: przeciwnowotworowe, immunosupresyjne. *Autakoidy. Wydawnictwo Lekarskie PZWL* 2010; 181-187.
- [46] Tuberous Sclerosis Alliance, Subependymal giant cell astrocytomas, <http://www.tsalliance.org/>, (stan na: luty 2014 rok).
- [47] Novartis Oncology, <http://www.novartis oncology.com/index.jsp>, (stan na: luty 2014 rok).
- [48] Adriaensen ME, Schaefer-Prokop CM, Stijnen T i wsp. Prevalence of subependymal giant cell tumors in patients with tuberous sclerosis and a review of the literature. *European Journal Neurology* 2009.11; 16(6): 691-96.
- [49] Holmes GL, Stafstrom CE. Tuberous sclerosis complex and epilepsy: recent developments and future challenges. *Epilepsia*. 2007.04; 48(4): 617-30.

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



- [50] Hong CH, Darling TN, Lee CH. Prevalence of tuberous sclerosis complex in Taiwan: a national population-based study. *Neuroepidemiology* 2009; 33(4): 335-41.
- [51] Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT i wsp. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clinic Proceedings* 1991; 66 (8): 792-96.
- [52] Nowacki P, Fijuth J. Sesja 2: Neuroonkologia. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2010; 6(supl. A): 10-17.
- [53] Jiang T, Jia G, Ma Z i wsp. The diagnosis and treatment of subependymal giant cell astrocytomas combined with tuberous sclerosis. *Childs Nervous System*, 2011; 27(1): 55-62.
- [54] Stowarzyszenie Chorych na Stwardnienie Guzowate <http://www.stwardnienie-guzowate.eu/download/2012-11-11%20-%20rejestracja.pdf>, (stan na: luty 2014 rok).
- [55] 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 rok).
- [56] ORPHA, Lists of medicinal products for rare diseases in Europe, Lista leków sierocych stosowanych w leczeniu chorób sierocych. Styczeń 2013 (stan na: luty 2014 rok).
- [57] PTOK, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, (stan na: luty 2014 rok).
- [58] PTN, Polskie Towarzystwo Neurologiczne, <http://www.ptneuro.pl/>, (stan na: luty 2014 rok).
- [59] Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych <http://www.ptnd.pl/>, (stan na: luty 2014 rok).
- [60] HAS, Haute Autorité De Santé http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/votubia_ct_11628.pdf, (stan na: luty 2014 rok).
- [61] IQWIG, Institut für Qualität and Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen <https://www.iqwig.de/>, (stan na: luty 2014 rok).
- [62] PBAC, Pharmaceutical Benefit Advisory Committee <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/everolimus-sega.pdf>, (stan na: luty 2014 rok).
- [63] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, [http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Statement%20of%20Advice%20everolimus%20\(Votubia\).pdf](http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Statement%20of%20Advice%20everolimus%20(Votubia).pdf) (stan na: luty 2014 rok).
- [64] SMC, Scottish Medicines Consortium, http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/787_12_everolimus_Votubia/everolimus_Votubia (stan na: luty 2014 rok).
- [65] NICE, National Institute for Clinical Excellence <http://www.nice.org.uk/>, (stan na: luty 2014 rok).
- [66] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care <http://www.sbu.se/en/>, (stan na: luty 2014 rok).
- [67] ANN, American Academy of Neurology www.aan.com, (stan na: luty 2014 rok).
- [68] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health <http://www.cadth.ca/>, (stan na: luty 2014 rok).
- [69] Polska Unia Onkologii <http://onkologia.zalaczenia.med.pl/>, (stan na: luty 2014 rok).
- [70] NIHR, National Institute for Health and Research <http://www.hta.ac.uk/>, (stan na: luty 2014 rok).
- [71] Australasian Tuberous Sclerosis Society, Clinical Guidelines for the Care of Patients with Tuberous Sclerosis Complex, (stan na: luty 2014 rok).
- [72] ENS, European Neurological Society <http://www.ensinfo.org/>, (stan na: luty 2014 rok).
- [73] PBAC, Pharmaceutical Benefit Advisory Committee <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-11/november-2012-pbac-outcomes-deferrals.pdf>, (stan na: luty 2014 rok).
- [74] KCE, Belgian Federal Health Care Knowledge Centre <http://kce.fgov.be/>, (stan na: luty 2014 rok).
- [75] AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality <http://guideline.gov/>, (stan na: luty 2014 rok).
- [76] ASCO, American Society of Clinical Oncology <http://www.asco.org/>, (stan na: luty 2014 rok).
- [77] NHMRC, National Health and Medical Research Council <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publication>, (stan na: luty 2014 rok).
- [78] RACGP, Royal Australian College of General Practitioners <http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/>, (stan na: luty 2014 rok).

- [79] TRIP, <http://www.tripdatabase.com/>, (stan na: luty 2014 rok).
- [80] NORD, National Organization for Rare Disorders <http://www.rarediseases.org/>, (stan na: luty 2014 rok).
- [81] FDA, Food and Drug Administration <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm317490.htm>, (stan na: luty 2014 rok).
- [82] Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School – Neurosurgical Service <http://neurosurgery.mgh.harvard.edu/newwhobt.htm>, (stan na: luty 2014 rok).
- [83] Novartis <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2011/1544915.shtml>, (stan na: luty 2014 rok).
- [84] FDA, Food and Drug Administration <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm317490.htm>, (stan na: luty 2014 rok).
- [85] TSA, Tuberous Sclerosis Alliance, Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) or subependymal giant cell tumor (SGCT) <http://www.tsalliance.org/>, (stan na: luty 2014 rok).
- [86] ACS, American Cancer Society <http://www.cancer.org/cancer/braincnstumorsinchildren/detailedguide/brain-and-spinal-cord-tumors-in-children-treating-targeted-therapy>, (stan na: luty 2014 rok).
- [87] Lewis JC, Thomas HV, Murphy KC i wsp. Genotype and psychological phenotype in tuberous sclerosis. *Journal Medical Genetics* 2004.03 ;41(3): 203-07.
- [88] EMA, European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use, Summary of opinion Votubia, 2011.
- [89] NCCN, National Comprehensive Cancer Network, <http://www.nccn.org/index.asp>, (stan na: luty 2014 rok).
- [90] NCI, National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/child-astrocytomas/HealthProfessional/page4>, (stan na: luty 2014 rok).
- [91] CCO, Cancer Care Ontario <https://www.cancercare.on.ca/>, (stan na: luty 2014 rok).
- [92] ESMO, European Society for Medical Oncology <http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines>, (stan na: luty 2014 rok).
- [93] AHS, Alberta Health Services <http://www.albertahealthservices.ca/default.asp>, (stan na: luty 2014 rok).
- [94] SEOM, Spanish Society for Medical Oncology <http://www.seom.org/>, (stan na: luty 2014 rok).
- [95] WHO, World Health Organization <http://www.who.int/en/>, (stan na: luty 2014 rok).
- [96] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/numlist.html>, (stan na: luty 2014 rok).
- [97] UPRL, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <http://www.urpl.gov.pl/>, (stan na: luty 2014 rok).
- [98] Józwiak S, Nabbut 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* 2013.02; 4; 1-5.
- [99] Cynthia J, Brenda E. Subependymal Giant Cell Astrocytoma (SEGA) Treatment Update. *Current Treatment Options Neurology*, 2011; 13(4): 380-385.
- [100] Franz D, 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, *Lancet* 2013; 381, 125-32.
- [101] Ford J, Cauwei 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 (*date on file*).
- [102] Informacje uzyskane od prof. dr hab. Sergiusza Józwiaka z Kliniki Neurologii IPCZD (Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa) w ramach badania kwestionariuszowego oraz rozmowy telefonicznej przeprowadzonej 13.09.2011 roku. Szczegółowe informacje przedstawiono w Analizie ekonomicznej.
- [103] O'Callaghan FJ, Martyn CN, Renowden S i wsp. Subependymal nodules, giant cell astrocytomas and the tuberous sclerosis complex: a population-based study. *Archives Disease Childhood* 2008.08; 93(9): 751-4.
- [104] Miłośńska S, Murak-Kozanecka E. Stwardnienie guzowate . opis przypadku. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2008; 17 (2): 161.164

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



- [105] Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor® (ewerolimus, tabletki), http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf (stan na: luty 2014 rok).
- [106] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Fotubia® (ewerolimus, tabletki), http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002311/WC500112241.pdf (stan na: luty 2014 rok).
- [107] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rapamue® (syrolimus, roztwór doustny), http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000273/WC500046437.pdf (stan na: luty 2014 rok).
- [108] Liczba pacjentów z gwiazdździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym, którzy zostaną poddani leczeniu ewerolimusem – materiały dostarczone przez Zamawiającego (date on file).
- [109] Novartis Oncology Global <http://www.novartis oncology.com/newsroom/media-releases.jsp?id=1529448&year=2011&page=2>, (stan na: luty 2014 rok).
- [110] NCI, National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/child-astrocytomas/HealthProfessional/page1>, (stan na: luty 2014 rok).
- [111] Zubair A, Fouzia R, Najamul S i wsp. Subependymal giant cell Astrocytoma. Journal Pakistan Medical Association 2006; 56(10): 463-64.
- [112] Nabbouta R, Santosa M, Rollandb Y i wsp. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. Journal Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1999; 66: 370-75.
- [113] TSA, *Tuberous Sclerosis Association*. Clinical guidelines for the care of patients with TSC.
- [114] Cuccia V, Zuccaro G, Sosa F i wsp. Subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. Child's Nervous System 2003; 19:232-43.
- [115] Goh S, Butler W, Thiele EA. Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. Neurology 2004 Oct 26; 63(8):1457-61.
- [116] Kim SK, Wang KC, Cho BK i wsp. Biological behavior and tumorigenesis of subependymal giant cell astrocytomas. J Neuro-Oncology 2001 May; 52(3):217-25.
- [117] Kumar R, Singh V. Subependymal giant cell astrocytoma: a report of five cases. Neurosurgical Review 2004 Oct; 27(4):274-80.
- [118] de Ribaupierre S, Dorfmueller G, Bulteau C i wsp. Subependymal giant-cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease: when should we operate? Neurosurgery 2007 Jan; 60(1):83-89; discussion 89-90.
- [119] Ludność według grup wieku i płci w Polsce, w 2012 roku. Główny Urząd Statystyczny. http://www.stat.gov.pl/bdl/app/dane_podgrup.display?p_id=663024&p_token=0.07365192681313704, (stan na: sierpień 2013 rok).
- [120] 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 [*date on file*].
- [121] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - terapeutyczne programy zdrowotne. Załącznik nr 1g do zarządzenia nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ zmieniający Załącznik nr 1do zarządzenia nr 28/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.
- [122] Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – *chemioterapia*. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2013 r. zmieniający Załącznik nr 1e do zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ.
- [123] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr

- 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154 (tekst ujednolicony).
- [124] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95.
- [125] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2013 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (ostatnia aktualizacja: sierpień 2013).
- [126] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 kwietnia 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [127] Katalog leków refundowanych stosowanych w programach lekowych. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 29/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 maja 2013 r. zmieniający Załącznik nr 1m do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.
- [128] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 19/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 kwietnia 2013 r. zmieniający Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.
- [129] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 19/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 kwietnia 2013 roku zmieniający Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.
- [130] Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwysięłkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia. Propozycja programu lekowego NFZ. Materiał dostarczony przez Zamawiającego.
- [131] EMA, European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000425.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b, (stan na: sierpień 2013 rok).
- [132] EMA, European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000153.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b, (stan na: sierpień 2013 rok).
- [133] EMA, European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=Temozolo&category=human&isNewQuery=true, (stan na: sierpień 2013 rok).
- [134] Michelozzi C, Di Leo G, Galli F i wsp. Subependymal nodules and giant cell tumours in tuberous sclerosis complex patients: prevalence on MRI in relation to gene mutation. *Child's Nervous System* 2013; 29:249-54.
- [135] Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I. Trends in the Prevalence of Tuberous Sclerosis Complex Manifestations: An Epidemiological Study of 166 Japanese Patients. *PLoS ONE* 2013; 8(5): e63910.
- [136] 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 & Opinion* 2011; 27(8):1571-1583.
- [137] Sun P, Kohrman M, Liu J i wsp. Outcomes of resecting subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) among patients with SEGA-related tuberous sclerosis complex: a national claims database analysis. *Current Medical Research & Opinion* 2012; 28(4): 657-63.
- [138] <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk/article/download/9335/7953>, (stan na: sierpień 2013 rok).

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



9. SPIS TABEL I SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia ewerolimusem w ramach programu lekowego oraz kryteria zakończenia udziału w programie [130].	12
Tabela 2. Porównanie podwysięłkowych guzków okołokomorowych z gwiaździakiem podwysięłkowym olbrzymiokomórkowym [24], [25].	14
Tabela 3. Klasyfikacja nowotworów ośrodkowego układu nerwowego Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [52], [82].	15
Tabela 4. Przedstawienie danych odnośnie genów odpowiadających za rozwój stwardnienia guzowego [36].	17
Tabela 5. Zalecane badania kontrolne w stwardnieniu guzowym [18], [99].	18
Tabela 6. Kryteria rozpoznawania stwardnienia guzowego [16].	20
Tabela 7. Objawy kliniczne stwardnienia guzowego [27].	21
Tabela 8. Główne przyczyny śmierci pacjentów ze stwardnieniem guzowym w poszczególnych grupach wiekowych według Shepherda [51].	22
Tabela 9. Częstość zachorowań na stwardnienie guzowe według danych z poszczególnych państw Europy [22].	25
Tabela 10. Częstość zachorowań na stwardnienie guzowe według danych z poszczególnych państw Azji [22].	26
Tabela 11. Leczenie stwardnienia guzowego [18], [98].	27
Tabela 12. Ośrodki zajmujące się rozpoznawaniem stwardnienia guzowego w Polsce [54].	30
Tabela 13. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia pacjentów z gwiaździakiem podwysięłkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, a nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego [stan na: 07.02.2014 rok].	31
Tabela 14. Punkty końcowe badań klinicznych oraz istotne efekty zdrowotne i aspekty kosztowe z nimi związane.	44
Tabela 15. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących leczenia pacjentów z gwiaździakiem podwysięłkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego [stan na: 07.02.2014 rok].	46
Tabela 16. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania 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 [stan na: 07.02.2014 rok].	47
Tabela 17. Urzędowe ceny i limity finansowania poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Votubia®.	55
Tabela 18. Kształt rynku sprzedaży leków Votubia®.	55
Tabela 19. Badania diagnostyczne wykonywane w ramach proponowanego programu terapii ewerolimusem.	56
Tabela 20. Zestawienie świadczeń wykonywanych w trakcie monitorowania leczenia ewerolimusem w ramach proponowanego programu i programu leczenia raka nerki.	57
Tabela 21. Podsumowanie kosztów jednostkowych realizacji proponowanego programu lekowego.	59
Tabela 22. Charakterystyka Produktu Leczniczego: ewerolimus (produkt leczniczy Votubia®) [12].	68

Spis schematów

Schemat 1. Potencjalna liczba osób chorych z gwiaździakiem podwysięłkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowego objęta leczeniem z zastosowaniem ewerolimusu [108].	23
---	----

10. ANEKS

10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO VOTUBIA® (ewerolimus)

W tabeli poniżej przedstawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla technologii wnioskowanej (ewerolimus – produkt leczniczy Votubia®) stosowanej 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.

Tabela 22. Charakterystyka Produktu Leczniczego: ewerolimus (produkt leczniczy Votubia®) [12].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)
	ewerolimus (Votubia) [12] Interwencja wnioskowana
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitorykinaz białkowych/L01XE10.
Mechanizm działania	Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (ang. <i>mammalian Target of Rapamycin</i> - ssaczy cel rapamycyny). Jest lekiem przeciwnowotworowym, który ma na celu zahamowanie działania kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Blokuje także aktywność białka mTOR, zapobiega podziałowi komórek nowotworowych i ogranicza dopływ krwi do nich. Lek ten jest odpowiedzialny za zmniejszenie stężenia czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Nasila także glikolizę guzów litych <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> .
Wskazania do stosowania	W leczeniu dorosłych pacjentów z naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), u których istnieje ryzyko powikłań (na podstawie takich czynników jak wielkość guza lub obecność tętniaka bądź obecność mnogich lub obustronnych guzów), ale nie wymagają oni natychmiastowego leczenia chirurgicznego. 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.
Populacja	Ogólna
Dawkowanie, sposób podania i okres leczenia (w analizowanym wskazaniu)	Dawkowanie: zalecana dawka początkowa [powierzchnia ciała/dawka początkowa] $\leq 1,2 \text{ m}^2/2,5\text{mg}$; $1,3 \text{ m}^2\text{-}2,1 \text{ m}^2/5\text{mg}$; $\geq 2,2\text{m}^2/7,5\text{mg}$; zalecana dzienna dawka wynosi 10 mg; .dawkę należy ustalić w taki sposób, aby osiągnąć minimalne stężenie 5 do 15 ng/ml; jeżeli stężenie wynosi poniżej 5 ng/ml, dawkę dobową można zwiększać o 2,5 mg co 2 tygodnie w zależności od tolerancji. Zmniejszenie dawki: jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki to sugerowana dawka dobową to 5 mg; dawkę należy zmniejszyć, jeśli minimalne stężenie wynosi powyżej 15 ng/ml; lekarz może zmniejszyć dawkę leku, jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie działania niepożądane lub działania niepożądane trudne do zniesienia. Dawki pominięte: nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną o zwykłe porze. Monitorowanie stężenia terapeutycznego: u pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (SEGA) konieczne jest monitorowanie stężenia terapeutycznego ewerolimusu we krwi z użyciem atestowanej metody; minimalne stężenia należy oceniać po: około 2. tygodniach leczenia, po wszelkich zmianach dawki, po rozpoczęciu podawania lub zmianie dawkowania podawanych równocześnie induktorów lub inhibitorów CYP3A4 lub po wszelkich zmianach stanu wątroby pacjenta (według skali Child-Pugh).

Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)
	ewerolimus (Votubia) [12] Interwencja wnioskowana
	<p><u>Sposób podania:</u> produkt leczniczy Votubia® musi być podawany doustnie, raz na dobę o tej samej porze, z posiłkiem lub bez produktu leczniczego Votubia® w postaci tabletek połyka się w całości popijając szklanką wody; tabletek nie wolno żuć ani rozgryzać; jeżeli pacjent nie jest w stanie połknąć tabletki, produkt leczniczy Votubia® można całkowicie rozpuścić w szklance z około 30 ml wody mieszając delikatnie, tuż przed przyjęciem leku; po wypiciu zawiesiny, wszelkie pozostałości muszą być ponownie rozpuszczone w takiej samej objętości wody i następnie wypite.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów znacznej toksyczności.</p>
Forma podania/ postać farmaceutyczna	Doustna/ tabletki dostępne w dawkach: 2,5mg, 5mg, 10mg.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Produkt leczniczy Votubia® nie jest zalecany do stosowania u pacjentów w wieku <18 lat z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC) i zaburzeniami czynności wątroby.
Działania niepożądane	Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Votubia® (ewerolimus, tabletki) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa (rozdział dotyczący dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa).
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novartis Europharm Limited, Wimblerhurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Wielka Brytania.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/11/710/001-003, EU/1/11/710/004-005, EU/1/11/710/006-008.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	2 wrzesień 2011/ 6 wrzesień 2012.

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.