

Mini-MTV (Everolimus behandling ved Tuberøs Sclerose)

Dato: 13. maj 2014

Spørgsmål 1 -3: Indledning

1: Hvem er forslagsstiller (sygehus, afdeling, person)?

Aarhus Universitetshospital, Pædiatrisk afdeling, Center for Sjældne Sygdomme.
Professor, overlæge, dr.med. John Rosendahl Østergaard.

2: Hvad er navn/betegnelse for den medicinske teknologi?

Everolimus behandling af RENAL ANIGIOMYOLIPOM og/eller SUBPENDYMAL KÆMPECELLE-ATROCYTOM (SEGA) i tilknytning til Tuberøst Sklerosekompleks (TSC)

3: Hvilke parter er medinddraget i forslaget?

Følgende har endvidere været inddraget i udarbejdelsen:

- Forskningsbibliotekar, læge Lene Borrits, Danmarks Natur- og Lægevidenskabelige Bibliotek (litteratursøgning, EMBASE)
- Medical Advisor, læge Alice Brinch Mørch, Novartis Healthcare i forbindelse med litteratursøgning, fremskaffelse af referencer og aktuelle priser.
- Urinvejskirurgisk afd. K varetager behandlingen af de urologiske symptomer. De har gennemlæst ansøgningen og har bidraget med DRG-angivelser for de operative procedurer. Det samme er tilfældet for Neurokirurgisk afd. GS, der foretager de kirurgiske indgreb, herunder behandling af hydrocephalus og de cerebrale tumorer.
- Børneonkologerne ved Børneafdelingen er inddraget i forhold til den praktiske håndtering af medicin-administrationen og kontrollen. Voksenonkologerne og nefrologerne skal inddrages i forhold til den praktiske håndtering af medicin-administration og kontrol på de voksne patienter.
- Behandlingen af epilepsi hos de voksne patienter med Tuberøs Sklerose foregår i AUH-regi på Neurologisk afd. F. Dermatologisk afdeling varetager aktuelt behandlingen af sygdommens hudmanifestationer. I de tilfælde, hvor de kvindelige patienter med tuberøs sklerose, udvikler pulmonale symptomer (Lymfangiomyomatose) skal Lungemedicinsk afdeling involveres.

Behandlingen af Tuberøs Sklerose er et eksempel på, at sjældne sygdomme ikke respekterer afgrænsningen af de eksisterende højtspecialiserede organspecifikke specialer, aldersgrænserne for barn og voksen, og at nye behandlingsprincipper for en sjælden sygdom i ét organ kan have (positiv) betydning for sygdommens udbredelse i et andet organ. F.eks. kan den medicinske behandling af SEGA have positiv betydning for den samme patient i forhold til risiko for udvikling af RENAL ANIGIOMYOLIPOM, og patientens hudmanifestationer og epilepsi vil formentlig også bedres.

Det er derfor nødvendigt at se Everolimus behandlingen af RENAL ANIGIOMYOLIPOM og/eller SUBPENDYMAL KÆMPECELLE-ATROCYTOM (SEGA) i tilknytning til Tuberøst Sklerosekompleks (TSC) som en helhed.

Spørgsmål 4 - 12: Teknologi

4: På hvilken indikation anvendes forslaget?

Votubia (everolimus) er godkendt af EMA med Orphan designation.

Renal angiomyolipom i tilknytning til tuberøst sklerosekompleks (TSC)

Everolimus/Votubia er indiceret til behandling af voksne patienter med renal angiomyolipom i tilknytning til tuberøst sklerosekompleks (TSC) med risiko for komplikationer (baseret på faktorer som f.eks. tumorstørrelse eller tilstedeværelse af aneurisme eller af multiple eller bilaterale tumorer), men hvor umiddelbart indgreb ikke er påkrævet.

Subependymalt kæmpecelle-astrocytom (SEGA) i tilknytning til TSC

Everolimus/Votubia er indiceret til behandling af patienter med subependymalt kæmpecelle-astrocytom (subependymal giant cell astrocytoma [SEGA]) i tilknytning til tuberøst sklerosekompleks, som kræver terapeutisk intervention, men som ikke er egnet til operation.

Produktresumeeet for Fotubia (Bilag 1) samt vurdering fra European Medicines Agency (EMA) (bilag 2a og 2b) er vedlagt.

5: På hvilken måde er forslaget nyt i forhold til gængs praksis?

Renal angiomyolipom i tilknytning til tuberøst sklerosekompleks (TSC): De renale angiomyolipomer dannes og vokser fra 1. decenium. Ved en diameter > 3 cm er der stor risiko for ruptur med blødning fra nyrene til følge. De internationale rekommandationer tilsiger derfor, at der i rolig fase foretages operativ fjernelse (nyre-resektion), frysing, eller coiling. Ved akutte blødninger kan resektion af hele nyren være nødvendig.

Med den nye praksis (Everolimus behandling) indsættes den medicinske behandling før de renale angiomyolipomer opnår en størrelse, hvor risiko for ruptur og operation er høj. På den måde undgår man operationer.

Subependymalt kæmpecelle-astrocytom (SEGA) i tilknytning til TSC: SEGA kan dannes og vokse fra barnets første leveår. Tumoren er lokaliseret svarende til hjernens ventrikelsystem, hvorfor der er stor risiko for blokering af cerebrospinalvæskens frie flow og udvikling af hydrocephalus. I de tilfælde skal anlægges ventil med shunt til peritoneum. Desuden kan operativ resektion også være nødvendig. Sidstnævnte indgreb er forbundet med risiko for udvikling af kognitive forstyrrelser.

Med den nye praksis (Everolimus behandling) indsættes den medicinske behandling før SEGA bliver så stor, at den påvirker cerebrospinalvæskens frie flow, hvorved udvikling af hydrocephalus (og operationer) undgås.

Det er desuden vigtigt at pointere, at Everolimus/Votubia behandlingen også vil have en positiv sidevirkning på TSC's andre manifestationer, f.eks. epilepsi og hudforandringer. Hvorvidt der også er effekt på de adfærdsmæssige forstyrrelser ved TSC er uvist.

6: Er der foretaget en litteraturvurdering (udført af afdelingen eller af andre)?

Ja, forskningsbibliotekar, læge Lene Borrits, Danmarks Natur- og Lægevidenskabelige Bibliotek har foretaget litteratursøgningen gennem følgende proces (for mere detaljeret information henvises til bilag 3):

Der er søgt efter MTV projekter og tidlige varsler for everolimus i tuberøs sclerose i følgende databaser: HTA databasen, MedNytt, og EuroScan Databasen. Den Nationale Mini-MTV database er ikke tilgængelig.

Der var i alt 29 fund, heraf 1 vedrørende everolimus og tuberøs sclerose.

Der er søgt efter systematiske oversigtsartikler og meta-analyser i Cochrane's systematiske reviews (CDSR), HTA databasen, Medline og Embase.

Dette resulterede i alt i 18 fund. Når man fjerner fund, der er udenfor aktuelle indikation, ikke omhandler everolimus, fandtes 1 reference vedrørende sygdomsbyrde ved tuberøs sclerose med neurologiske manifestationer.

Der er søgt efter igangværende kliniske forsøg i Clinicaltrials.gov. Dette resulterede i 20 fund. Når man udelukker ikke-aktive studier eller ikke omfatter everolimus, resterer 8 relevante fund med TSC patienter:

To studie med SEGA-patienter, hvor rekrutteringen er stoppet, og ét forsøg med patienter, der har angiomyolipomer, hvor rekrutteringen også er stoppet. Desuden to studier med patienter der har epilepsi. Heraf er rekrutteringen stoppet af det ene. De sidste 3 studier (alle igangværende) omhandler neuro-kognitive problemer og autisme ved TS.

Der er søgt efter randomiserede, kontrollerede studier (RTC) i Cochrane Central, Medline og Embase. Det resulterer i alt i 107 fund.

Når studier udenfor aktuelt indikationsområde og fund, som ikke er original rapportering af kliniske forsøg, resterede 2 RTC. Herudover fandtes et enkelt åbent, ukontrolleret forsøg på SEGA patienter. Dette er medtaget, da det indgår i PSUREn. Desuden er medtaget et nyere review, som beskriver Tuberøs sclerose kompleks, behandling og data fra everolimus. De 2 sidstnævnte er medtaget, idet data er begrænset til dette sjældne sygdoms- og indikationsområde. Således er der i alt fire studier, hvoraf to er egentlige randomiserede, kontrollerede studier.

Referencer:

MTV/Early Warnings:

National Horizon Scanning Centre. Everolimus (Votubia) for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis - first line or post surgery Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). Horizon Scanning Review. 2011 (Bilag 4)

Reviews:

Hallett L. et al. Burden of disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: Systematic review. Current Medical Research and Opinion. 27 (8) (pp 1571-1583), 2011. (Bilag 5)

Franz D.N. Everolimus in the treatment of subependymal giant cell astrocytomas, angiomyolipomas, and pulmonary and skin lesions associated with tuberous sclerosis complex. Biologics: Targets and Therapy. 7 (1) (pp 211-221), 2013. (Bilag 6)

Randomiserede kliniske forsøg:

Franz DN et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2013 Jan 12;381(9861):125-32. (Bilag 7)

Bissler JJ et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2013 Mar 9;381(9869):817-24. (Bilag 8)

Følgende åbne, ukontrollerede forsøg indgår også i produktresuméet (4 på samme studie):

Krueger DA et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. N Engl J Med. 2010 Nov 4;363(19):1801-11. (Bilag 9)

Tillema JM et al. Everolimus alters white matter diffusion in tuberous sclerosis complex. Neurology. 2012 Feb 21;78(8):526-31. (Bilag 10)

Franz DN et al. Everolimus for tumor recurrence after surgical resection for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. J Child Neurol. 2013 May;28(5):602-7. (Bilag 11)

Krueger DA et al. Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. Neurology. 2013 Feb 5;80(6):574-80. (Bilag 12)

Igangværende kliniske studier (bilag 13a og 13 b)

7: Angiv de væsentligste referencer og vurder styrken af evidensen.

De væsentligste referencer er henholdsvis EXIST-1 (Franz, Lancet 2013) og EXIST-2 (Bissler, Lancet 2013) (vedhæftet).

Subependymalt kæmpecelle-astrocytom (SEGA)

EXIST-1, et randomiseret, dobbeltblindet, multicenter fase III-forsøg, blev udført for at evaluere everolimus' virkning og sikkerhed hos patienter med TSC plus SEGA, uanset alder.

Inklusionskriterier:

- Patienter mellem 0-65 år
- tuberøs sklerose diagnose i henhold til konsensus kriterier
- mindst et mål-subependymal kæmpecelle-astrocytom (SEGA) med længste diameter på 1 cm eller mere
 - ved sammenligning med tidligere MRI, en eller flere af følgende:
 - seriel radiologisk evidens for SEGA-vækst
 - tilstedeværelse af ny SEGA-læsion $\geq 1,0$ cm for den længste diameter
 - ny eller forværret hydrocephalus

Eksklusionskriterier:

- medicinsk ustabil
- behov for kirurgisk behandling af SEGA
- kritisk hydrocephalus eller truende cerebral incarceration

Patienterne blev randomiseret i en 2:1 ratio til enten everolimus eller tilsvarende placebo, og stratificeret i forhold til brug af antiepileptisk medicin eller ej. Andre subgruppe analyser var: køn og alder (< 3 år, 3-18 år eller ≥ 18 år).

Effekten, herunder effektstørrelsen af behandling ved SEGA:

I alt 117 patienter blev randomiseret i EXIST-1, 78 til everolimus og 39 til placebo.

Det primære endepunkt var:

- responsraten for SEGA, defineret som andelen af patienter med en reduktion i SEGA volumen (sum for alle mål-SEGA identificeret ved baseline) på 50 % eller mere, og fravær af:
 - forværring af ikke-mål-SEGA,

- nye læsioner på 1cm eller større eller
- ny eller forværret hydrocephalus baseret på en uafhængig central radiologisk vurdering.

De væsentlige sekundære endepunkter omfattede:

- ændring i (epileptisk) anfalds frekvens pr. 24-timer EEG fra baseline til uge 24
- tid til SEGA-progression,
- responsraten for hudlæsioner.

SEGA responsraten var 34,6 % (95 % CI: 24,2, 46,2) for everolimus sammenlignet med 0 % (95 % CI: 0,0, 9,0) for placebo ($p < 0,0001$). Desuden havde alle 8 patienter i everolimus-armen, som havde radiografisk evidens for hydrocephalus, en reduktion af ventrikelvolumen og ingen patienter krævede kirurgisk intervention i løbet af forsøget. Behandlingseffekten var konsistent på tværs af subgrupper, inklusiv brug af antiepileptisk medicin, køn og alder.

Analysen af det første væsentlige sekundære endepunkt, ændring i anfaldsfrekvens, var ikke entydig; derfor kunne de ikke erklæres formelt statistisk signifikante, selvom der blev observeret positive resultater for de to øvrige sekundære endepunkter (tid til SEGA-progression og hudlæsions-responsrate).

Mediantiden til SEGA-progression, baseret på en central radiologisk gennemgang, blev ikke nået i nogen af behandlingsarmene. Progression blev kun observeret i placebo-armen (15,4 %; $p = 0,0002$). Den estimerede progressionsfrie rate efter 6 måneder var 100 % for everolimus-armen og 85,7 % for placebo-armen.

Everolimus viste klinisk relevante forbedringer i hudlæsion-respons ($p = 0,0004$) med responsrate 41,7 % (95 % CI: 30,2, 53,9) for everolimus-armen og 10,5 % (95 % CI: 2,9, 24,8) for placebo-armen.

Renal angiomyolipom:

EXIST-2, et randomiseret, dobbeltblindet, multicenter fase III-forsøg, blev udført for at evaluere everolimus' virkning og sikkerhed hos patienter med TSC plus renal angiomyolipom.

Inklusionskriterier:

- Patienter over 18 år
- mindst et angiomyolipom på 3 cm eller længere på længste diameter
- tuberøs sklerose diagnose i henhold til konsensus kriterier, eller sporadisk lymphangioliomyomatose (LAM) (biopsiverificeret eller ved thorax CT skanning).

Eksklusionskriterier:

- behov for kirurgi ved randomiseringen
- angiomyolipom-relateret blødning eller embolisering indenfor 6 måneder før randomisering

Patienterne blev randomiseret i en 2:1 ratio til enten everolimus eller tilsvarende placebo, og stratificeret i forhold til brug af antiepileptisk medicin eller ej, og tilstedeværelsen af LAM eller ej. Idet der kun var 5 inkluderede patienter med LAM blev det - før data-base-lock - besluttet at inkludere patienter med LAM i strataet med TSC patienter, som ikke brugte antiepileptisk medicin.

Andre subgruppe analyser var: køn, alder (< 30 år eller ≥ 30 år) og race.

Effekten, herunder effektstørrelsen af behandling ved Renal angiomyolipom:

I alt 118 patienter blev randomiseret i EXIST-2, 79 til everolimus 10 mg dagligt og 39 til placebo.

Det primære endepunkt var:

- responsraten for angiomyolipom, defineret som andelen af patienter med en

reduktion i angiomyolipom volumen (sum for alle mål-angiomyolipomer identificeret ved baseline) på 50 % eller mere, og fravær af angiomyolipom progression.

De væsentlige sekundære endepunkter omfattede:

- tid til progression af angiomyolipom
- responsraten for hudlæsioner.

Angiomyolipom responsraten var 41,8% ; (33 af 79; [95% CI: 31-53%]) for everolimus sammenlignet med 0% (0 af 39 [95 % CI: 0-9%]) for placebo (forskul 42%; [95 % CI: 24-58%]; $p < 0,001$). Median tid til respons for everolimus var 2.9 måneder. Behandlingseffekten var konsistent på tværs af subgrupper, inklusiv modificeret strata, køn, alder og race.

Medianvarigheden til progression af angiomyolipom var 11,4 måneder i placebo-armen og blev ikke nået i everolimus-armen (HR 0,08; [95 % CI: 0,02; 0,37]; $p < 0,0001$). Progression blev observeret hos 3,8 % af patienterne i everolimus-armen sammenlignet med 20,5 % i placebo-armen. Den estimerede progressionsfrie rate efter 6 måneder var 98,4 % for everolimus-armen og 83,4 % for placebo-armen.

114 patienter havde hudlæsioner ved baseline. Der blev observeret responsrate for hudlæsioner på 26,0 % [95 % CI: 16,6; 37,2] for everolimus-armen og 0 % [95 % CI: 0,0; 9,5] for placebo-armen ($p = 0,0002$).

Fase II forsøget:

CRAD001C2485, et prospektivt, åbent, enkelt-arm fase II-forsøg, blev udført for at evaluere everolimus' sikkerhed og effekt hos patienter med SEGA.

Inklusionskriterier:

- Patienter på 3 år eller ældre
- tuberøs sklerose diagnose i henhold til Gomez kriterier eller positiv genetisk test
- serial vækst af subependymal kæmpecelle-astrocytom (SEGA) (flere MR-skanninger)

Eksklusionskriterier:

- medicinsk ustabil
- kritisk hydrocephalus eller truende cerebral incarceration

Patienterne blev behandlet med everolimus.

Effekten målt ved Fase II forsøget:

I alt blev 28 patienter behandlet med everolimus; medianalderen var 11 år (fra 3 til 34), 61 % mænd, 86 % kaukasier.

Det primære endepunkt var ændring i SEGA-volumen i løbet af den centrale 6 måneder lange behandlingsfase, vurderet ved uafhængig central radiologisk gennemgang.

Primært SEGA-volumen var reduceret ved 6. måned sammenlignet med baseline ($p < 0,001$). Tumor volumen var reduceret med mindst 30% i 21 (75%) og mindst 50% i 9 (32%) af patienterne. Ingen af patienterne udviklede nye læsioner, forværring af hydrocephalus eller øget intrakranielt tryk, og ingen havde behov for kirurgisk resektion eller anden terapi mod SEGA.

En enkelt patient opfyldte de foruddefinerede kriterier for behandlingssucces (>75 % reduktion i SEGA-volumen) og blev midlertidigt taget af forsøgsbehandlingen; inden for 3 måneder sås der imidlertid fornyet SEGA-vækst, og behandlingen blev genoptaget.

Langtidsopfølgning ved en median varighed af 45,7 måneder (interval: 4,7 til 58,5) viste

vedvarende effekt.

Evidensniveauet for everolimus' effekt hos patienter med TSC og renal angiomyolipom, hhv TSC og SEGA er 1b. Fase II studiet har evidensniveau 3. Se evidenstabel (bilag 14).

8: Hvad er effekten af forslaget for patienterne med hensyn til diagnostik, behandling, pleje, rehabilitering og forebyggelse?

Der vil ikke ske ændringer i forhold til diagnostik. Behandlingen vil kunne ændres fra en operativ behandling til en medicinsk forebyggende behandling. Der vil formentlig være en positiv effekt i forhold til rehabiliteringstiltag, idet der ikke skal ske genoptræning efter operationer.

9: Er der risici, bivirkninger eller andre uønskede effekter af forslaget?

Nedenstående vises tabeller med de bivirkninger, der er registreret i mere end 10% af patienterne i EXIST-1 (børn og voksne med SEGA og (næste side) i EXIT-2 (voksne med Renal angiomyolipom):

	Everolimus group (n=78)		Placebo group (n=39)	
	All grades	Grade 3 or 4	All grades	Grade 3 or 4
Any adverse event	75 (96%)	26 (33%)*	35 (90%)	9 (23%)†
Mouth ulceration	25 (32%)	1 (1%)‡	2 (5%)	0
Stomatitis	24 (31%)	6 (8%)‡	8 (21%)	1 (3%)‡
Convulsion	18 (23%)	4 (5%)‡	10 (26%)	2 (5%)‡
Pyrexia	17 (22%)	5 (6%)‡	6 (15%)	0
Nasopharyngitis	14 (18%)	0	9 (23%)	0
Vomiting	13 (17%)	1 (1%)‡	5 (13%)	0
Upper respiratory tract infection	12 (15%)	1 (1%)‡	7 (18%)	0
Fatigue	11 (14%)	0	1 (3%)	0
Cough	10 (13%)	0	4 (10%)	0
Diarrhoea	10 (13%)	0	2 (5%)	0
Rash	9 (12%)	0	2 (5%)	0
Bronchitis	8 (10%)	3 (4%)‡	4 (10%)	1 (3%)‡
Otitis media	8 (10%)	1 (1%)‡	2 (5%)	1 (3%)‡
Pharyngitis	8 (10%)	0	1 (3%)	0

Data are number (%). *All grade 3 except one grade 4 gastroenteritis. †All grade 3 except one grade 4 hyperuricaemia.
‡All grade 3.

Table 2: Adverse events of any cause in more than 10% of patients in the everolimus group

	Everolimus (n=79)			Placebo (n=39)		
	All grades	Grade 3	Grade 4*	All grades	Grade 3	Grade 4*
Stomatitis	38 (48)	1 (1)	0	3 (8)	0	0
Nasopharyngitis	19 (24)	0	0	12 (31)	0	0
Acne-like skin lesions	17 (22)	0	0	2 (5)	0	0
Headache	17 (22)	0	0	7 (18)	1 (3)	0
Cough	16 (20)	0	0	5 (13)	0	0
Hypercholesterolaemia	16 (20)	0	0	1 (3)	0	0
Aphthous stomatitis	15 (19)	2 (3)	0	4 (10)	0	0
Fatigue	14 (18)	1 (1)	0	7 (18)	0	0
Mouth ulceration	13 (16)	2 (3)	0	2 (5)	0	0
Nausea	13 (16)	0	0	5 (13)	0	0
Urinary tract infection	12 (15)	0	0	6 (15)	0	0
Vomiting	12 (15)	0	0	2 (5)	0	0
Anaemia	10 (13)	0	0	1 (3)	0	0
Arthralgia	10 (13)	0	0	2 (5)	0	0
Diarrhoea	10 (13)	0	0	2 (5)	0	0
Abdominal pain	9 (11)	0	0	3 (8)	1 (3)	0
Blood lactate dehydrogenase increased	9 (11)	0	0	2 (5)	0	0
Hypophosphataemia	9 (11)	0	0	0	0	0
Eczema	8 (10)	0	0	3 (8)	0	0
Leucopenia	8 (10)	0	0	3 (8)	0	0
Oropharyngeal pain	8 (10)	0	0	4 (10)	0	0
Upper respiratory tract infection	8 (10)	0	0	2 (5)	0	0

Data are n (%). A patient with multiple occurrences of an adverse event is counted only once in that adverse event category. *Four grade 4 adverse events were reported in the everolimus group: two were laboratory abnormalities reported by the central laboratory (blood uric acid increased and neutropenia), one was a convulsion, and one was a hypertensive crisis. One grade 4 adverse event occurred in the placebo group (volvulus).

Table 2: Adverse events of any cause experienced by 10% or more patients in the everolimus treatment group, by grade

I henhold til produktresumeet er de hyppigste bivirkninger (incidens $\geq 1/10$ og af investigatoren formodet relateret til behandlingen) fra de samlede sikkerhedsdata (i rækkefølge med faldende incidens): stomatitis, infektion i øvre luftveje og hyperkolesterolemie. De hyppigste grad 3-4 bivirkninger (incidens $\geq 1\%$) var stomatitis, neutropeni, amenoré og viral gastroenteritis.

Bivirkningerne er kendte for everolimus i andre godkendte indikationer, og er håndterbare med adækvat behandling, dosisreduktion og i nogle tilfælde ophør af behandlingen.

10: Kendes der til igangværende undersøgelser på andre sygehuse i Danmark eller i udlandet af forslagets effekt?

Ved søgning i Clinicaltrials.gov identificeredes 8 igangværende forsøg med everolimus i TSC, deriblandt EXIST-1 og EXIST-2.

Udover behandling af renal angiomyolipom og SEGA undersøges effekten på epilepsi, kognitive problemer samt autisme i patienter med TSC.

I Danmark pågår EXIST-3, en undersøgelse af everolimus effekt på epileptiske anfald hos voksne patienter med TSC. Forsøget pågår på Neurologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital, samt på Epilepsiklinikken på Rigshospitalet.

Derudover deltager Rigshospitalet i et observationsstudie i patienter med TSC, TOSCA, hvortil er knyttet et PASS studie for patienter i behandling med everolimus.

TOSCA er flg protocol: Protocol CRAD001MIC03, An international disease registry collecting data on manifestations, interventions and outcomes in patients with tuberous sclerosis complex - TOSCA er navnet på registeret:

TOSCA - TuberOs Sclerosis registry to inCrease disease Awareness

PASS står for "Post Authorisation Safety Study" -

TOSCA studiet inkluderer alle TSC patienter, uanset behandling. PASS studiet er hæftet på TOSCA studiet, så man specielt for patienter i behandling med everolimus registrerer bivirkninger mm. PASS delen er et krav fra myndighederne.

11: Er forslaget anbefalet af Sundhedsstyrelsen, lægevidenskabelige selskaber m.v.?
Hvis JA, angiv af hvem.

Nej – forslaget er fremkommet som led i løbende at optimere og internationalisere behandlingerne ved Aarhus Universitetshospital.

12: Har afdelingen tidligere, evt. i andre sammenhænge, søgt om indførelse af forslaget?

Nej

Spørgsmål 13 - 14: Patient

13: Medfører forslaget særlige etiske eller psykologiske overvejelser?

Der foreligger endnu ikke follow-up studier over f.eks. 10 år, så eventuelle senfølger er ikke kendte. Vi kan ikke udelukke, at der trods den medicinske behandling alligevel vil være patienter, der skal opereres. Disse patienter vil i givet fald blive udsat for såvel en medicinsk behandling og en operation.

14: Forventes det, at patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af forslaget?

Der foreligger ingen hard core data i den sammenhæng i forhold til behandling med Votubia (everolimus), men man ved at sygdommen i sig selv er en stor byrde, og da behandlingen hæmmer vækst af angiomyolipomer i nyren og af en hjernetumor/nedsætter behovet for operation, og deraf følgende nedsat risiko for beskadigelse af hjerne- og nyrevæv, må det forventes at have en positiv indvirkning på livskvaliteten og de sociale muligheder. Der vil skulle pålægges patienter og deres pårørende en øget belastning i form af de medicinske behandlinger, som kræver indlæggelser og øget behov for kontroller.

Spørgsmål 15 - 20: Organisation

15: Har forslaget konsekvenser for personalet hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?
Nej: Behandlingen påtænkes, at skulle foregå i regi af de onkologiske afsnit (børn og voksen), som har et kendskab til procedurerne for en sådan behandling og omgangen med teratogene stoffer. Ved introduktion af et nyt lægemiddel skal der dog udarbejdes patientinformation. Desuden skal personalet oplæres i de specifikke procedurer omkring blodprøvekontroller.
16: Kan forslaget rummes i de nuværende fysiske rammer?
Ja, men det vil øge presset på de børneonkologiske ambulante rammer.
17: Vil andre afdelinger eller servicefunktioner på sygehuset blive påvirket af forslaget?
Der skal foretages blodprøvekontroller for at sikre, at medicinen er givet i de rette doser, og for at kontrollere eventuelle bivirkninger. De billeddiagnostiske kontrolundersøgelser (ultralydsskanninger og MR skanninger) vil foregå uændret.
18: Hvordan påvirker forslaget samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v.
Behandlingen efterspørges allerede af Regionens andre sygehus. Behandlingen vil også kunne tiltrække patienter fra andre regioner, som ikke har behandlingstilbuddet. Involvering i forhold til Primærsektoren vil være uændret. For patienter, der bor på bosteder skal personalet involveres i behandlingen – på samme måde som de er involveret med patientens øvrige medicin.
19: Hvornår kan forslaget iværksættes?
I løbet af 3. kvartal af 2014
20: Er forslaget taget i brug andre steder på sygehuset, i Danmark eller internationalt?
Der foregår lignende behandlinger internationalt, men behandlingen er ikke struktureret i Danmark. Aktuelt er der et enkelt barn, der på forældrenes initiativ er startet Votubia behandling på Rigshospitalet i København på grund af en voksende SEGA. Jeg (John Østergaard) er bekendt med, at Odense Universitetshospital planlægger behandling af én patient med renale angiomyolipomer.

Spørgsmål 21 - 26: Økonomi

21: Er der opstartsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?
Nej - Der er ingen etableringsudgifter i forbindelse med indførelse af behandlingen.
22: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?
Der forventes opstart af behandling i ca. 3-5 patienter i det første år. Herefter forventes en tilgang af 0-2 patienter årligt de nærmeste efterfølgende år.
23: Hvad er mer- / mindreudgiften pr. patient pr. år for sygehuset?
<p>Patienter, som sættes i behandling med everolimus skal ses med cirka 3 måneders intervaller mhp kontrol af nyrefunktion, blodglucose, blod lipider og hæmatologiske parametre. Dette er en udvidelse af kontrolbehovet i forhold til tidligere svarende til 2 kontrolbesøg/år/patient i m-Tor-behandling.</p> <p>DRG-værdi for ambulant kontrol: Afhængig af patientens alder og af afdeling, men cirka kr. 1400-1800</p> <p>Derudover skal patienter, der er i behandling for SEGA have målt everolimus-dal-koncentrationer i fuldblod ca. 2 uger efter, at behandlingen er påbegyndt og ved efterfølgende kontroller, i alt 5 analyser om året. (Analysen laves i forvejen på Klinisk Kemiske Afdeling, AUH kr. 68,34</p> <p>Renal angiomyolipom i tilknytning til TSC (voksne patienter)</p> <p>Den anbefalede dosis af everolimus er 10 mg en gang dagligt. 12,2 pakninger pr år á 24702,54 kr = 300.548 kr/år</p> <p>Den årlige udgift pr patient er: kr. 300.548</p> <p>Subependymalt kæmpecelle-astrocytom (SEGA) i tilknytning til TSC (fra 1 års alderen)</p> <p>Omhyggelig titrering kan være nødvendig for at opnå optimal terapeutisk virkning. Hvilke doser, der vil kunne tolereres og være virkningsfulde, varierer fra patient til patient. Samtidig antiepileptisk behandling kan påvirke metabolismen af everolimus og kan bidrage til denne forskel.</p> <p>Dosering er individuel, baseret på overfladeareal (Body Surface Area (BSA)) ved brug af Dubois formel, hvor vægt (W) angives i kilogram og højde (H) angives i centimeter: $BSA = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$.</p> <p>Den anbefalede startdosis af Votubia til behandling af patienter med SEGA er 4,5 mg/m². Forskellige styrker af Votubia tabletter kan kombineres for at opnå den ønskede dosis.</p> <p>Nedenfor er eksempler på udgifter afhængig af barnets vægt og længde:</p> <ul style="list-style-type: none">A) 10 kg og 75 cm: $BSA = 0,43 \text{ m}^2 = 1,98 \text{ mg} = 2,5 \text{ mg/dag}$B) 30 kg og 138 cm: $BSA = 1,08 \text{ m}^2 = 4,88 \text{ mg} = 5 \text{ mg/dag}$C) 60 kg og 175 cm: $BSA = 1,73 \text{ m}^2 = 7,79 \text{ mg} = 2,5 + 5 \text{ mg/dag}$ <p>A) 12,2 pakninger pr år á 10930,88 kr = 132.992 kr/år</p>

- B) 12,2 pakninger pr år á 18526,91 kr = 225.411 kr/år
C) 12,2 + 12,2 pakninger (2.5 og 5 mg) = 358.403 kr/år

OBS: Der er ingen begrænsning i at behandle børn med mindre end 0.43 m² i overflade, bortset fra at den mindst mulige dosis, der kan gives aktuelt er 2.5 mg. Tabletter på 2 mg, 3mg og 5 mg er på vej til markedet.

Dertil kommer udgiften til måling af everolimus dal koncentrationer 5 gange årligt.
Pris: = kr. 342

Den årlige udgift pr patient er, afhængig af patientens størrelse, således mellem: kr. 132.993-358.404, hvortil skal lægges udgifter til måling af everolimus 5 gange pr. 5 (kr. 342/år) og 2 x ambulant DRG takst (kr. 3000/år).

Potentiel besparelse:

Kirurgiske indgreb, såsom resektion/cryosbehandling/coiling af angiomyolipomer og operation af hjernetumorer kan udskydes, eller undgås. Der er ikke tilstrækkelig data til at beregne denne besparelse nøjagtigt, men nedenfor er opført DRG takst for de operative indgreb.

DRG taksten for cryosbehandling er kr. 87.500

DRG taksten for operation for hydrocephalus kr. 118.803 – man skal påregne ventilskift cirka hvert 6-7 år (kr. 118.803)

DRG taksten for operation med resektion af SEGA: kr. 103.751

24: Hvad er de totale mer- / mindreudgifter pr. år for sygehuset de nærmeste år?

Afhænger af antallet af behandlede, deres alder/størrelse, og medicinomsætning. Med et estimeret antal patienter på 4 patienter, hvoraf 2 er voksne og 2 børn (10-30 kg) vil udgifterne det første år være ca. kr. 1.000.000, og besparelsen i DRG-takstværdi det første år (1 operativ fjernelse af SEGA, 1 hydrocephalus operation, 2 cryosbehandlinger) være ca. 400.000, dvs. en netto merudgift på kr. 600.000 det første år. Dette tal er dog behæftet med nogen usikkerhed, idet udgifterne til everolimus er beregnet ud fra gennemsnitsforbrug af everolimus, men medicinforbruget afhænger af medicin-omsætningen hos den enkelte patient. Denne parameter kan variere, bl.a fordi patienterne ofte i forvejen er i medicinsk behandling for f.eks. epilepsi. Behandlingsvarigheden kan i nogle tilfælde være mindre end 12 måneder, hvorved nettoudgiften for det første års behandling falder.

Behandlingsvarigheden er fortsat ikke helt klarlagt, men i de aktuelt publicerede studier er omkring ³/₄ af patienterne i behandling i cirka 2 år. I det følgende år, hvor der fortsat skal administreres everolimus, er der en årlig merudgift på omkring kr. 200.000-300.000 pr. patient/år uden at der ledsagende er en besparelse på udgift til operation.

I hvor lang tid en behandlingsserie på 6-24 måneder er holdbar før en ny medicinsk behandling eventuelt igen skal iværksættes, er endnu ukendt, idet der endnu ikke foreligger studier med tilstrækkelig lange follow-up perioder. EXIST 1 og EXIST 2 studierne fortsætter med henblik på at kunne bevare dette spørgsmål.

25: Hvilken mer- / mindreudgift kan der ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?

Der forventes ikke væsentlige ændringer i udgifterne for andre aktører.

26: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Den største usikkerhed er tilgangen af antallet af patienter.

Alle priser er baseret på aktuelle AIP priser eks. moms (17. februar 2014). Disse priser kan variere fremover og der er ikke taget højde for evt. rabatter.

I nærmeste fremtid lanceres formuleringer af Votubia (Everolimus) på 2, 3 og 5 mg). Prissættelsen forventes at blive i samme niveau som for intakte tabletter.

I april måned 2014 reduceres AIP prisen med 2.5%, grundet hospitalsprisaftalen mellem den danske regering og LIF.

Øvrige kommentarer

--