



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: EVEROLIMUS

INDICAȚIA:

VOTUBIA ESTE INDICAT PENTRU TRATAMENTUL ADJUVANT AL PACIENȚILOR CU VÂRSTA DE 2 ANI ȘI PESTE ACEASTĂ VÂRSTĂ, ALE CĂROR CONVULSII REFRACTARE, CU DEBUT PARȚIAL, CU SAU FĂRĂ GENERALIZARE SECUNDARĂ, SUNT ASOCIATE CU COMPLEXUL SCLEROZEI TUBEROASE (CST)

Data depunerii dosarului	14.05.2019
Numărul dosarului	6051

Recomandare: Actualizarea protocolului de prescriere prin includerea unui nou segment populațional



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: EVEROLIMUS

1.2. DC: VOTUBIA

1.3 Cod ATC: L01XE10

1.4 Data eliberării APP: 02.09.2011

1.5. Deținătorul de APP: NOVARTIS EUROPHARM LIMITED

1.6. Tip DCI: cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimate pentru dispersie orală
Concentrația	2mg 3 mg 5 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PA/Al/PVC x 30 comprimate pentru dispersie orală (2 ani)

1.8 Preț actualizat conform Ordinului MS nr. 1468/2018

Prețul pentru Votubia 2 mg

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	5078.51 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	169.28 lei/cp.

Prețul pentru Votubia 3 mg

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	7474.42 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	249.14 lei/cp.

Prețul pentru Votubia 5 mg

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	12326.74 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	410.89 lei/cp.

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Votubia

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Votubia este indicat pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă, ale căror convulsii refractare, cu debut parțial, cu sau fără generalizare secundară, sunt asociate cu complexul sclerozei tuberoase (CST).	Doza inițială de Votubia recomandată pentru tratamentul pacienților cu convulsii este prezentată în Tabelul 1. Pentru a obține doza dorită pot fi combinate concentrații diferite de Votubia comprimate pentru dispersie orală. Recomandările privind dozele pentru pacienții copii și adolescenți sunt conforme cu cele pentru populația adultă, cu excepția pacienților cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani și pacienții cu insuficiență hepatică.	Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate.



Doza inițială și concentrațiile țintă în convulsii refractare asociate CST

Tabelul 1 Doza inițială de Votubia la pacienții cu Convulsii refractare asociate CST

Vârsta	Doza inițială fără administrarea concomitentă a unui inductor CYP3A4/PgP	Doza inițială cu administrarea concomitentă a unui inductor CYP3A4/PgP
<6 ani	6 mg/m ²	9 mg/m ²
≥6 ani	5 mg/m ²	8 mg/m ²

Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Tratarea reacțiilor adverse suspectate, severe sau intolerabile, poate necesita reducerea dozei și/sau întreruperea temporară a tratamentului cu Votubia. Pentru reacții adverse de gradul 1, nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Pacienți cu vârsta sub 18 ani:

Votubia nu este recomandat la pacienții cu vârsta sub 18 ani cu ASCG sau convulsii refractare și insuficiență hepatică.

Pacienți cu vârsta de 18 ani și peste această vârstă:

- *Insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A): 75% din doza inițială recomandată calculată pe baza SC (rotunjită până la cea mai apropiată concentrație)*
- *Insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B): 50% din doza inițială recomandată calculată pe baza SC (rotunjită până la cea mai apropiată concentrație)*
- *Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C): nerecomandată*



Concentrațiile minime de everolimus în sângele integral trebuie evaluate la minimum 1 săptămână după orice modificare a status-ului hepatic (Child-Pugh). Votubia este recomandat numai dacă beneficiul dorit depășește riscul. În acest caz, nu trebuie să se depășească 25% din doza calculată în funcție de SC (rotunjită până la cea mai apropiată concentrație).

Copii și adolescenți

Siguranța, eficacitatea și profilul farmacocinetic ale Votubia la copii cu vârsta sub 1 an, cu CST, care au ASCG, nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Siguranța, eficacitatea și profilul farmacocinetic al Votubia la copii cu vârsta sub 2 ani cu CST și convulsii refractare nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Rezultatele studiilor clinice nu au evidențiat un impact al Votubia asupra creșterii și dezvoltării la vârsta adolescenței.

2. NOȚIUNI GENERALE

Votubia este indicat pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă, ale căror convulsii refractare, cu debut parțial, cu sau fără generalizare secundară, sunt asociate cu complexul sclerozei tuberoase (CST). CST este o boală genetică autozomal dominantă, rară, caracterizată prin apariția tumorilor benigne în diferite organe, majoritatea la nivelul sistemului nervos central, urmare a anomaliilor embriocelulare. Semnele neurologice care completează tabloul clinic sunt convulsiile epileptice sau retard mintal. 85% dintre pacienții cu CST prezintă crize epileptice (focale și infantile) adesea refractare la tratamentul medicamentos și cel chirurgical încă din primul an de viață, cu un impact major asupra dezvoltării copilului. Convulsiile sunt de tip tonic, atonic sau tonico-clonic. Pacienții copii cu CST prezintă risc înalt de a dezvolta tulburări cognitive și comportamentale de-a lungul vieții. Scopul tratamentului epilepsiei în CST este prevenirea și controlul convulsiilor imediat ce diagnosticul de CST a fost stabilit, pentru a îmbunătăți dezvoltarea neruro-cognitivă și a îmbunătăți calitatea vieții. Recomandările clinice în managementul epilepsiei la pacienții cu CST au fost publicate în articolele de specialitate în anul 2012.

Recomandările terapeutice ce vizează pacienții cu CST și convulsii focale sunt:

- administrarea de vigabatrin la pacienții cu vârsta mai mică de 1 an, asociat cu alte medicamente antiepileptice care cresc inhibarea GABA-ergică,
- intervenție chirurgicală, al cărui succes depinde de localizarea precisă a focarului epileptic și caracterul focal al crizelor. Chirurgia este recomandată pacienți controlați în mod necorespunzător de 2 medicamente



antiepileptice și cu un focar epileptogen unic și identificabil. Rata de succes a operației este estimată a fi între 25 și 90%.

- dietă cetogenă, stimularea nervului vag și altele antiepileptice utilizate pentru convulsii focale.

3. TRATAMENTUL ASTROCIOMULUI SUBPENDIMAL SI ANGIOMIOLIPOMULUI RENAL ASOCIATE CU COMPLEXUL SCLEROZEI TUBEROASE (TSC) CU EVEROLIMUS RAMBURSAT IN PREZENT IN ROMANIA

INDICAȚII:

I. Astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (TSC)

1. Metodologia de includere în tratament cu Everolimus:

- pacienți cu astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (CST), care nu necesită intervenție neurochirurgicală de urgență sau care nu poate fi operată;
- prezența a cel puțin o leziune de tip astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) cu diametrul maxim mai mare de 0.5 cm documentată prin examen imagistic (IRM sau CT);
- creșterea ASCG argumentată prin imagini radiologice seriale;
- Vârsta ≥ 1 an.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Everolimus:

- pacienții cu simptomatologie acută datorată ASCG unde intervenția chirurgicală este indicată;
- hipersensibilitate cunoscută la Everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.

3. Doze și mod de administrare

- Doza inițială recomandată de Everolimus pentru tratarea pacienților cu ASCG este 4,5 mg/m², concentrațiile minime de everolimus în sângele integral trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la începerea tratamentului.

- Dozarea se va face individualizat în funcție de suprafața corporală (SC), folosind formula Dubois, unde masa (m) este exprimată în kilograme, iar înălțimea (h) în centimetri: $SC = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$.

- Doza trebuie crescută treptat pentru a atinge concentrațiile de 5 până la 15 ng/ml.

- Doza poate fi crescută pentru a obține o concentrație plasmatică mai mare în limita intervalului-țintă, pentru a se obține eficacitatea optimă, în funcție de tolerabilitate.

- Odată ce s-a obținut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentrațiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienții cu suprafață corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienți cu suprafață corporală stabilă.

- Trecerea de la o formă farmaceutică la alta: doza trebuie ajustată pentru a se obține concentrația cea mai apropiată la miligram a noii forme farmaceutice, iar concentrația sanguină a Everolimus trebuie evaluată la aproximativ 2 săptămâni.

- Recomandările privind dozele la pacienții copii și adolescenți cu ASCG sunt conforme cu cele la pacienții adulți cu ASCG.

4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse



- Pentru reacții adverse de gradul 1, nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.

- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la pacienții tratați pentru ASCG.

- Concentrațiile trebuie evaluate la minimum 1 săptămână de la doza inițială, după orice modificare a dozei sau a formei farmaceutice, după inițierea sau modificarea administrării concomitente de inductori sau inhibitori CYP3A4 sau după orice modificare a statusului hepatic (Child-Pugh).

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- Volumul ASCG trebuie evaluat la aproximativ 3 luni de la inițierea tratamentului cu Everolimus.

- Investigații imagistice (IRM):

- la fiecare 3 luni în primul an de tratament;

- la 6 luni în cazul ASCG cu diametrul maxim mai mare de 1 cm;

- la 12 luni, începând cu al doilea an de tratament.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- lipsa eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice IRM);

- reacții adverse severe sau contraindicații;

- lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare.

8. Reluare tratament (condiții): urmând criteriile prezentului protocol.

9. Criterii de includere a pacienților care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

- Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ține cont de eficacitatea medicamentului în perioada luată - pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicația pentru care este administrat și dacă pacientul este stabil.

10. Prescriptori: medici din specialitatea neurologie pediatrică și neurologie

Oprirea tratamentului trebuie raportată la CNAS în termen de maximum 10 zile de către medicul prescriptor.

II. Indicații: Angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (TSC)

1. Metodologia de includere în tratamentul cu Everolimus:

- pacienți adulți cu angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST) care prezintă riscul apariției de complicații (pe baza unor factori cum sunt dimensiunea tumorii, prezența anevrismului sau prezența tumorilor multiple sau bilaterale), dar care nu necesită intervenție chirurgicală imediată;

- leziunile AML cu diametrul maxim egal sau mai mare de 3 cm documentat prin examen imagistic (RMN sau CT); tratamentul cu un inhibitor de mTOR este recomandat ca fiind cel mai eficient tratament de primă linie. (Evidență de categorie 1);



- creșterea în dimensiuni a angioliipomului argumentată prin imagini radiologice seriale;
- evaluarea funcției renale (teste serice pentru determinarea ratei de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Everolimus:

- pacienții cu simptomatologie acută datorată angiomioliipomului unde intervenția chirurgicală este indicată (inclusiv hemoragie determinată de AML);
- hipersensibilitate cunoscută la Everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.

3. Doze și mod de administrare

- Doza recomandată este de 10 mg de Everolimus o dată pe zi.
- Hipertensiunea la pacienții cu AML trebuie tratată de primă intenție cu un inhibitor al sistemului Renină-Angiotensină- Aldosteron, însă trebuie evitată asocierea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții tratați cu un inhibitor de mTOR. (Evidență de categorie 1).

4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Pentru reacții adverse de gradul 1, nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de Everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este o opțiune ce va fi luată în considerare pentru pacienții tratați pentru angiomioliipom renal asociat cu CST după inițierea sau modificarea administrării concomitente cu inductori sau inhibitori ai CYP3A4, după orice modificare a statusului hepatic (Child-Pugh).

6. Monitorizarea răspunsului la tratament

- Volumul Angiomioliipomului trebuie evaluat la 6 luni de la inițierea tratamentului cu Everolimus.
- Investigații imagistice (CT sau RMN):
 - la fiecare 6 luni de la inițierea tratamentului cu Everolimus;
 - RMN este recomandat la 1 - 3 ani de la diagnosticul inițial.
- Evaluarea cel puțin anuală a funcției renale (incluzând rata de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- lipsa eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice RMN);
- reacții adverse severe sau contraindicații;
- lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare.

8. Reluare tratament (condiții): urmând criteriile prezentului protocol.



9. Criterii de includere a pacienților care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

- Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ține cont de eficacitatea medicamentului în perioada luată - pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicația pentru care este administrat și dacă pacientul este stabil.

10. Prescriptori: medici din specialitatea nefrologie și urologie.

Oprirea tratamentului trebuie raportată la CNAS în termen de maximum 10 zile de către medicul prescriptor.

4. INFORMAȚII PRIVIND RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe propria răspundere a companiei deținătoare a autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Everolimus este rambursat în **14** state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovenia, Spania, Ungaria, nivelul de rambursare în statele membre menționate fiind de 100%.

5. CRITERII PENTRU MUTAREA/ADAUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, adăugarea/mutarea unui DCI deja compensat într-o altă sublistă/secțiune decât cea în care se regăsea anterior (în cadrul listei cu DCI-uri ale medicamentelor de care beneficiază asigurații cu sau fără contribuție personală) se realizează prin întrunirea cumulativă a următoarelor trei criterii:

- Creare adresabilitate pacienți: pacienți cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă, ale căror convulsii refractare, cu debut parțial, cu sau fără generalizare secundară sunt asociate cu complexul sclerozei tuberoase (CST) cu crize epileptice necontrolate
- Nivel de compensare similar – Medicamentul cu DCI Everolimus este compensat în baza HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, fiind inclus pe sublista C, la secțiunea C2, programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, subprogramul scleroza tuberoasă.
- Dovada compensării în statele membre UE – 14 state

Reprezentantul deținătorului de punere pe piață pentru medicamentul Votubia a solicitat ANMDM modificarea protocolului de prescriere a acestui medicament astfel încât medicamentul amintit să fie administrat populației în regim rambursat. Acest grup se adaugă la grupul pacienților adulți, copii și adolescenți cu astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST) care necesită intervenție terapeutică, dar care nu pot fi supuși intervenției chirurgicale pentru care medicamentul are protocol terapeutic.

6. CONCLUZII



Conform O.M.S. 487/2017 care a modificat și a completat O.M.S. 861/2014, O.M.S. 1200/2014 și O.M.S. 387/2015, medicamentul cu **DCI Everolimus** întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru **mutare/adaugare** automata in *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere al **DCI Everolimus** cu indicația: „*pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă, ale căror convulsii refractare, cu debut parțial, cu sau fără generalizare secundară, sunt asociate cu complexul sclerozei tuberoase (CST)*”.

Șef DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu