

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
10 november 2011

Uw kenmerk
Farma-3091112

Datum
10 februari 2012

Ons kenmerk
ZA/2012017620

Behandeld door
P.K. Cheung

Doorkiesnummer
(020) 797 88 10

Onderwerp
GVS beoordeling everolimus (Votubia®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 10 november 2011 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel everolimus (Votubia®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 12/05 dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH heeft het CVZ zijn advies over opname van everolimus (Votubia®) in het verzekerde pakket vastgesteld.

Everolimus is onder verschillende merknamen geregistreerd. Onder de naam Votubia® (everolimus tabletten van 2,5 mg en 5 mg) is dit middel als weesgeneesmiddel toegelaten tot de markt.

Votubia® is bestemd voor de behandeling van patiënten van 3 jaar en ouder met subependymale reuscel astrocytomen, geassocieerd met Tubereuze Sclerose Complex, die een therapeutische interventie nodig hebben, maar niet in aanmerking komen voor een chirurgische ingreep.

Uitkomsten CFH beoordeling

- Votubia® is een weesgeneesmiddel dat als enige geneesmiddel is geregistreerd bij TSC-geassocieerde SEGA. Dit middel is niet onderling vervangbaar met enig in het GVS opgenomen geneesmiddel. Dit houdt in dat bij een besluit tot opname in het GVS, Votubia® op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering (Rzv) moet worden geplaatst.
- Bij de behandeling van patiënten van 3 jaar en ouder met subependymale reuscel astrocytomen (SEGA), geassocieerd met Tubereuze Sclerose Complex (TSC), die een therapeutische interventie nodig hebben, maar niet in aanmerking komen voor een chirurgische ingreep heeft everolimus een therapeutische meerwaarden ten opzichte van best ondersteunende zorg.
- Er is ontheffing verleend aan de fabrikant voor het indienen van een farmaco-economisch dossier.

- Eventuele opname van dit middel op bijlage 1B zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Afhankelijk van het off-label gebruik kunnen deze kosten variëren tussen €0,4-€3,1 miljoen per jaar tot €1,8-€5,9 miljoen per jaar drie jaar na opname.

Everolimus 5mg en 10mg is sinds 1 februari 2012 op bijlage 2 van de Rzv geplaatst. Dit houdt in dat een verzekerde aan de nadere voorwaarden moet voldoen om in aanmerking te komen voor een vergoeding. Op basis van de inhoudelijke beoordeling door de CFH adviseert het CVZ u om everolimus 2,5 en 5 mg (Votubia®) eveneens op bijlage 2 te plaatsen en wel voor die indicatie waarbij een therapeutische meerwaarde is aangetoond.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 12/05 everolimus (Votubia®)

Vastgesteld in de CFH vergadering van 23 januari 2012.

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

2011121450

Afdeling

Zorg Advies

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 88 92

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pagina.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. everolimus (Votubia®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
2	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5. Standaarddosering
3	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
	.
4	2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling
5	2.b.2. Conclusie therapeutische waarde
	.
5	2.c.1. Beoordeling doelmatigheid
5	2.c.2. Conclusie beoordeling doelmatigheid
	.
5	2.d.1. Kostenconsequentieraming
5	2.d.2. Conclusie kostenconsequentieraming
6	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Farmacotherapeutisch rapport everolimus (Votubia®)
2. Vrijstelling farmaco-economische analyse
3. Kostenconsequentieraming

1. Inleiding

In de brief van 10 november 2011 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toets uit te voeren over het geneesmiddel Votubia®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. everolimus (Votubia®)

Samenstelling

Tablet van 2,5 en van 5 mg.

Geregistreeerde indicatie

Voor de behandeling van patiënten van 3 jaar en ouder met subependymale reuscel astrocytomen (SEGA), geassocieerd met Tubereuze Sclerosis Complex (TSC), die een therapeutische interventie nodig hebben maar niet ontvankelijk is voor een chirurgische ingreep.

Bijzonderheden

De stof everolimus is onder meerdere handelsnamen verkrijgbaar in Nederland:

- Certican® (tablet met 0,25 of 0,75 mg everolimus) is geregistreerd als immunosuppressivum ter preventie van orgaanafstoting na transplantatie. ATC code: L04AA18.
- Afinitor® (tablet met 5 of 10 mg everolimus) is geregistreerd voor de behandeling van gevorderde niercel- en pancreastumoren. Dit product was oorspronkelijk als weesgeneesmiddel geregistreerd (juni 2007). Op verzoek van de registratiehouder is Afinitor® in juli 2011 verwijderd uit de Register van weesgeneesmiddelen. ATC code: L01XE10.
- Votubia® (tablet met 2,5 of 5 mg everolimus) is op 4 augustus 2010 door de Europese Commissie als weesgeneesmiddel aangewezen en op 2 september 2011 onder voorwaarde geregistreerd ('conditional approval'). ATC code: L01XE10.

2.a.1. Voorstel fabrikant

Votubia® als weesgeneesmiddel is het enige geregistreeerde geneesmiddel is voor de indicatie TSC-geassocieerde SEGA. Het is niet onderling vervangbaar met enig reeds in het GVS opgenomen geneesmiddel.

De fabrikant vraagt om een plaatsing van Votubia® op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met enig reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Volgens de richtlijnen van de beroepsgroepen is de standaardbehandeling van TSC-geassocieerde SEGA de operatieve verwijdering van de tumor. Indien een operatieve ingreep niet mogelijk is, geeft de richtlijn geen informatie over eventuele behandelingen, ook niet over de medicamenteuze behandeling. Voor de therapeutische waardebeoordeling is everolimus daarom vergeleken met best ondersteunende zorg. Voor de details wordt verwezen naar het farmacotherapeutische rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Everolimus/Votubia® is het enige geneesmiddel dat recentelijk voor een toepassing bij SEGA is geregistreerd.

Behalve Votubia® zijn er nog twee andere geneesmiddelen in de handel met everolimus als actieve bestanddeel, namelijk Certican® en Afinitor®. Beide middelen zijn opgenomen in het GVS. Getoetst wordt of Votubia® hiermee als onderling vervangbaar kan worden beschouwd.

Gelijksoortig indicatiegebied

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Everolimus/Certican® is geregistreerd voor de profylaxe van orgaanafstoting bij volwassen patiënten met laag tot matig immunologisch risico die een allogene nier- of harttransplantatie hebben ondergaan. Dit middel moet worden gebruikt in combinatie met ciclosporine micro-emulsie en corticosteroiden.

Everolimus/Afinitor® is geregistreerd voor: a) de behandeling van inoperabele of gemetastaseerde, goed of matig gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren van pancreatische oorsprong bij volwassenen met progressieve ziekte; en b) de behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, bij wie de ziekte progressief is geworden tijdens of na behandeling met "VEGF-targeted" therapie.

Everolimus/Votubia® is geregistreerd voor de behandeling van patiënten van 3 jaar en ouder met subependymale reuscel astrocytomen (SEGA) geassocieerd met Tubereuze Sclerosis Complex (TSC), die een therapeutische interventie nodig hebben maar niet ontvankelijk zijn voor een chirurgische ingreep.

Conclusie: er is geen sprake van een gelijksoortig indicatiegebied tussen Certican®, Afinitor® en Votubia®.

Gelijke toedieningsweg

De drie everolimus-bevattende geneesmiddelen worden oraal ingenomen.

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Votubia® is bestemd voor kinderen vanaf 3 jaar. Certican® en Afinitor® zijn beide geregistreerd voor een toepassing bij volwassenen.

Conclusie: deze middelen zijn niet bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie. Alleen Votubia® is bestemd voor een gebruik bij kinderen vanaf 3 jaar.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Everolimus remt de T-cel activering door remming van de intracellulaire signaaloverdracht. Dit gebeurt door remming van 'mammalian target of rapamycin' (mTOR), een belangrijk kinase voor de progressie van de celcyclus. Everolimus verlaagt via remming van mTOR ook het gehalte van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) wat een remmend effect op groei en proliferatie van tumorcellen geeft. Wat betreft het werkingsmechanisme zijn er geen verschillen tussen de 3 producten die everolimus bevatten.

De gebruikte doseringen bij de verschillende indicaties zijn echter niet gelijk.

Certican®: Een initieel doseringsregime van 0,75 mg tweemaal daags wordt aanbevolen (=1,5 mg per dag).

Afinitor®: De aanbevolen dosis is eenmaal daags 10 mg everolimus.

Votubia®: de aanbevolen startdosis is afhankelijk van het lichaamsoppervlak (BSA); 2,5 mg bij een BSA $\leq 1,2$ m²; 5 mg bij een BSA van 1,3-2,1 m² en 7,5 mg bij een BSA van $\geq 2,2$ m². De dosering wordt individueel bepaald; er wordt getitreerd om een volbloed dalconcentratie van 5-15 nanog/ml te bereiken.

Conclusie: er zijn verschillen in dosering bij de verschillende toepassingen van everolimus.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Votubia® is een weesgeneesmiddel dat als enige geneesmiddel is geregistreerd bij TSC-geassocieerde SEGA. Daarom is het niet onderling vervangbaar met Certican® en Afinitor®.

Het indicatiegebied tussen deze 3 everolimus-bevattende middelen zijn niet gelijksoortig, ook zijn er verschillen in de gebruikte doseringen.

2.a.5. Standaarddosis

n.v.t.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Het is niet mogelijk everolimus/Votubia® te clusteren met een ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Dit houdt in dat bij een besluit tot opname in het GVS everolimus/Votubia® op bijlage 1B moet worden geplaatst. Plaatsing vereist een bepaling van de therapeutische waarde, een kostenconsequentieraming en de onderbouwing van de doelmatigheid.

2.b.

2.b.1. Therapeutische waardebepaling

Bij de beoordeling van de therapeutische waarde van everolimus bij TSC-geassocieerde SEGA is dit middel vergeleken met best ondersteunende zorg. Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport (bijlage 1).

Gunstige effecten. De effectiviteit van everolimus bij patiënten met TSC-geassocieerde SEGA is onderzocht in een open-label, niet gerandomiseerd fase 2 onderzoek met 28 patiënten. Data uit een niet gepubliceerde fase 3 onderzoek worden hierbij als ondersteuning gebruikt. Het belangrijkste gunstige effect is het verkleinen van het SEGA-volume. Na 6 maanden behandelen met everolimus is het mediane volume van de SEGA met 0,80 cm³ verkleind (95% BI: 0,4-1,2; p<0,001). Bij 75 % van de onderzochte patiënten is het volume van de SEGA ten minste met 30 % afgenomen en bij 32 % van de patiënten is de afname meer dan 50 %. De klinische relevantie van deze tumorreductie is echter onduidelijk: eventuele verbetering in ziektegerelateerde symptomen kan in beide studies niet worden aangetoond.

Als secundaire uitkomstmaten zijn gemeten: verandering in de epileptische aanvalsfrequentie, kwaliteit van leven, effect op faciale angiofibromen, neuropsychologische en cognitieve effecten. In de fase 2 studie is een verlaging gemeten in de epileptische aanvalsfrequentie (-0,99; range: -17,0 tot +10,8). Of dit effect toegeschreven moet worden aan everolimus of aan een verbeterde epilepsie behandeling is niet duidelijk. In de ondersteunende fase 3 studie kan deze bevindingen echter niet worden bevestigd. Een effect van everolimus op de overige secundaire uitkomstmaten kan evenmin worden aangetoond.

Ongunstige effecten. De belangrijkste bijwerkingen van everolimus bij patiënten met TSC-geassocieerde SEGA zijn infecties en stomatitis. Deze behoren tot het bekende bijwerkingenprofiel van everolimus en worden als beheersbaar beschouwd.

Toepasbaarheid. Everolimus kan worden gebruikt bij kinderen met TSC-geassocieerde SEGA vanaf 3 jaar. De dalspiegel dient regelmatig te worden gecontroleerd om de streefwaarde van 5-15 nanog/ml te handhaven. Het gelijktijdig gebruiken van sterke remmers van CYP3A4 en/of PGP kan leiden tot drastisch verhoogde bloedconcentraties en wordt daarom niet aanbevolen. Bij 80-90 % van de TSC patiënten worden epilepsie aanvallen waargenomen. CYP3A4 inducerende anti-epileptica zoals carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital kunnen de bloedconcentraties van everolimus verlagen en dienen daarom goed te worden gemonitord.

2.b.2. Conclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van patiënten van 3 jaar en ouder met subependymale reuscel astrocytomen (SEGA), geassocieerd met Tubereuze Sclerose Complex (TSC), die een therapeutische interventie nodig hebben, maar niet in aanmerking komen voor een chirurgische ingreep heeft everolimus een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg.

2.c.

2.c.1. Beoordeling doelmatigheid

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft de fabrikant van everolimus ontheffing verleend voor het indienen van een farmaco-economisch dossier. Dit gezien de status van everolimus/Votubia® als weesgeneesmiddel en het ontbreken van andere behandelmogelijkheden voor de geclaimde toepassing.

2.c.2. Conclusie beoordeling doelmatigheid

n.v.t.

2.d.

2.d.1. Kostenconsequentieraming

In de kostenconsequentieraming (KCR) zijn de kosten van opname van everolimus in het GVS geschat (zie bijlage 3).

2.d.2. Conclusie kostenconsequentieraming

Opname van everolimus op bijlage 1B van het GVS zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die kan variëren tussen **€0,4 en €3,1 miljoen** per jaar drie jaar na marktintroductie. Hierbij bestaat een onzekerheid over het aantal patiënten met groeiende TSC-gerelateerde SEGA die een therapeutische interventie nodig hebben, duur van de behandeling en het marktaandeel van everolimus. Als everolimus ook off-label wordt toegepast bij patiënten met angiomyolipoom geassocieerd met TSC, zal de opname gepaard gaan met meerkosten die kan variëren tussen €1,8 en €5,9 miljoen per jaar drie jaar na marktintroductie.

3. Conclusie

Everolimus/Votubia® kan niet opgenomen worden op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. Opname in het GVS is alleen mogelijk via een plaatsing op bijlage 1B.

Op grond van de overwegingen in het farmacotherapeutisch rapport is de CFH van oordeel dat bij de behandeling van patiënten van 3 jaar en ouder met TSC-geassocieerde SEGA die een therapeutische interventie nodig hebben, maar niet in aanmerking komen voor een chirurgische ingreep heeft everolimus een meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg.

Eventuele opname van everolimus in het GVS gaat gepaard met meerkosten.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp



Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport everolimus (Votubia®) bij de indicatie 'behandeling van subependymale reuscel astrocytomen bij patiënten met Tubereuze Sclerose Complex'.

Geneesmiddel. Everolimus tabletten; 2,5 en 5 mg. ATC-code L01XE10.

Geregistreerde indicatie. "Voor de behandeling van patiënten van 3 jaar en ouder met subependymale reuscel astrocytomen (SEGA), geassocieerd met Tubereuze Sclerose Complex (TSC), die een therapeutische interventie nodig hebben, maar niet ontvankelijk zijn voor een chirurgische ingreep."

Dosering. De dosering wordt bepaald aan de hand van de concentratie in het bloed. De dosering wordt getitreerd om een volbloed dalconcentratie van 5-15 nanog/ml te bereiken.

De aanbevolen startdosis is 2,5 mg bij een lichaamsoppervlak van $\leq 1,2$ m²; 5 mg bij een lichaamsoppervlak van 1,3-2,1 m² en 7,5 mg bij een lichaamsoppervlak van $\geq 2,2$ m². Na 2 weken de dalconcentratie van everolimus evalueren en zonodig bijstellen met iedere 2 weken 2,5 mg.

Werkingsmechanisme. Everolimus, een rapamycine-derivaat, is een proteïnekinaseremmer. Via binding aan het intracellulaire eiwit FKBP-12 remt everolimus selectief de activiteit van het mTOR complex-1. Van mTOR ('mammalian target of rapamycin') is bekend dat de activiteit in een aantal soorten kanker is verhoogd. Door de remming van de mTOR activiteit wordt de groei en proliferatie van tumorcellen ook geremd.

Bijzonderheden. Votubia® is als weesgeneesmiddel geregistreerd en onder voorwaarde toegelaten tot de markt. Everolimus is ook onder andere merknamen in de handel gebracht: Certican® is geregistreerd voor immunosuppressie na transplantatie en Afinitor® bij niercelcarcinoom en pancreastumoren.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. De effectiviteit van everolimus bij patiënten met TSC-geassocieerde SEGA is onderzocht in een open-label, niet gerandomiseerd fase 2 onderzoek met 28 patiënten. Data uit een niet gepubliceerde fase 3 onderzoek worden hierbij als ondersteuning gebruikt. Het belangrijkste gunstige effect is het verkleinen van het SEGA-volume. Na 6 maanden behandelen met everolimus nam het mediane volume van de SEGA af van 1,74 cm³ naar 0,93 cm³, een reductie van 0,80 cm³ (95% BI: 0,4-1,2; p<0,001). Bij 75% van de onderzochte patiënten is het SEGA-volume ten minste met 30% afgenomen en bij 32% van de patiënten is de afname meer dan 50%. De klinische relevantie van deze tumorreductie is echter onduidelijk: eventuele verbetering in ziektegerelateerde symptomen kan in beide studies niet worden aangetoond.

Als secundaire uitkomstmaten zijn gemeten: verandering in de epileptische aanvalsfrequentie, kwaliteit van leven, effect op faciale angiofibromen, neuropsychologische en cognitieve effecten. In de fase 2 studie is een verlaging gemeten in de epileptische aanvalsfrequentie (-0,99; range: -17,0 tot +10,8). Of dit effect toegeschreven moet worden aan everolimus of aan een verbeterde epilepsie behandeling is niet duidelijk. In de ondersteunende fase 3 studie kunnen deze bevindingen echter niet worden bevestigd. Een effect van everolimus op de overige secundaire uitkomstmaten kan evenmin worden aangetoond.

Ongunstige effecten. De belangrijkste bijwerkingen van everolimus bij patiënten met TSC-geassocieerde SEGA zijn infecties en stomatitis. Deze behoren tot het bekende bijwerkingenprofiel van everolimus en worden als beheersbaar beschouwd.

Ervaring. De ervaring met everolimus bij patiënten met TSC-geassocieerde SEGA is beperkt.

Toepasbaarheid. Everolimus kan worden gebruikt bij kinderen met TSC-geassocieerde SEGA vanaf 3 jaar. De dalspiegel dient regelmatig te worden gecontroleerd om de streefwaarde van 5-15 nanog/ml te handhaven. Het gelijktijdig gebruiken van sterke remmers van CYP3A4 en/of PGP kan leiden tot drastisch verhoogde bloedconcentraties en wordt daarom niet aanbevolen. Bij 80-90% van de TSC patiënten worden epilepsie aanvallen waargenomen. CYP3A4 inducerende anti-epileptica zoals carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital kunnen de bloedconcentraties van everolimus verlagen en dient daarom goed te worden gemonitord.

Gebruiksgemak. Everolimus wordt oraal toegediend.

Eindconclusie. Bij de behandeling van patiënten van 3 jaar en ouder met subependymale reuscel astrocytomen (SEGA), geassocieerd met Tubereuze Sclerose Complex (TSC), die een therapeutische interventie nodig hebben, maar niet in aanmerking komen voor een chirurgische ingreep heeft everolimus een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg.

1. Aandoening^{1, 2}

Ontstaanswijze

Tubereuze Sclerose Complex (TSC, de ziekte van Bourneville-Pringle) is een zeldzame autosomale, dominanterefelijke ziekte en behoort tot de groep van de neurocutane aandoeningen. TSC wordt veroorzaakt door mutaties in het TSC1-gen (in chromosoom 9; codering voor het eiwit hamartine) of mutaties in het TSC2-gen (in chromosoom 16; codering voor het eiwit tuberine). Bij 60-70% van de TSC-patiënten is er sprake van een spontane mutatie.

TSC komt meestal op de zuigelingenleeftijd of op de vroege kinderleeftijd tot uiting. Kenmerkend zijn de hamartomen die zich in diverse organen kunnen ontwikkelen. Deze goedaardige tumoren leiden vaak tot epilepsie, verstandelijke beperking, gedragsproblemen, afwijkingen van de huid en/of mondholte, nier-, long-, hart- en/of oogproblemen.

De eiwitten die betrokken zijn bij TSC, hamartine en tuberine, vormen samen een eiwitcomplex dat betrokken is bij verschillende processen die de celgroei reguleren (o.a. tumorsuppressie). Bij deze processen spelen eiwitten als mTOR (*mammalian Target Of Rapamycine*) en Rheb (*Ras homolog enriched in brain*) een rol. Ontregeling van deze processen (o.a. onvoldoende remming van mTOR) heeft groei van de hamarteuze tumoren tot gevolg.

De klinische diagnose voor TSC wordt gesteld op basis van primaire (majeure) en secundaire (mineure) kenmerken volgens de aangepaste criteria van Gomez³.

Symptomen

Er is een zeer grote inter-individuele verscheidenheid in klinische presentatie en ernst van de klachten. Het moment van optreden van de afzonderlijke symptomen is afhankelijk van de leeftijd. De meeste symptomen nemen toe met de leeftijd.

In het geval dat er afwijkingen zijn in het centrale zenuwstelsel kunnen subependymale reuscel astrocytomen (SEGA's), een majeur criterium voor TSC, ontstaan. SEGA's zijn benigne tumoren, die ontstaan in de eerste of tweede decade uit een subependymale nodulus. De gemiddelde leeftijd bij diagnose is 13 jaar (spreiding 1-31 jaar). Door de lokalisatie bij het foramen van Monro, of soms bij het aquaduct, kan een obstructieve hydrocefalus ontstaan. Symptomen zijn hoofdpijn, braken, gedragsverandering, ataxie, visusdaling en soms ook toename van de epileptische aanvallen.

Prevalentie/incidentie

De prevalentie van Tubereuze Sclerose Complex wordt geschat op 1 op de 6.000 tot 1 op de 10.000 inwoners. Naar schatting zijn er in Nederland (16,8 miljoen inwoners) ongeveer 1.600 tot 2.800 mensen met TSC.

Bij een jaarlijks geboortecijfer van 180.000 worden per jaar ongeveer 18 tot 30 kinderen met TSC in Nederland geboren. 10% van de mensen met TSC ontwikkelen ook SEGA.⁴

Ernst

De levensverwachting bij iemand met TSC is gemiddeld 9 jaar korter dan normaal. Deze kan worden beïnvloed door complicaties van de tumoren, zoals status epilepticus, hydrocefalus, nierbloedingen, hart- en longproblemen. Bij een weinig gecompliceerd beloop is er meestal een normale levensverwachting.

De enige studie die specifiek doodsoorzaken bij mensen met TSC onderzocht is uitgevoerd in de Mayo Clinic door Shepherd et al.⁴ Van de 355 onderzochte patiënten met TSC zijn 40 overleden aan een TSC-gerelateerde aandoening. Hiervan zijn tien patiënten gestorven aan de gevolgen van hersentumoren, zoals een plotselinge dood ten gevolge van acute hydrocefalus (wat weer samenhangt met het tumorvolume). In de studie van Shepherd is hersentumor voor 25% (10/40) verantwoordelijk voor de toegenomen kans op sterfte door TSC.

Behandeling

Bij aangetoonde groei van de SEGA is de therapie het operatief verwijderen van de tumor. Omdat de incidentie van een recidief na totale chirurgische resectie laag is, kan deze operatie als curatief worden beschouwd.

De rationale van een tijdige operatie is om eventuele complicaties (stijging intracraniale druk, hydrocefalus) te voorkómen. De operatie vindt daarom bij voorkeur plaats voordat er symptomen van liquorobstructie ontstaan en het liefst voordat er diepere ingroei in de witte stof plaatsvindt wat de resectie bemoeilijkt. In sommige gevallen kunnen SEGA's niet via operaties worden verwijderd door hun lokalisatie (hypothalamus, pijnappelklier), de aanwezigheid van peritumorale

oedeem of invasie in de naburige normale hersenweefsels. In uitzonderlijke gevallen, waarbij resectie van de tumor niet mogelijk is en er obstructie van de liquorcirculatie blijft bestaan, kan het plaatsen van een drain oplossing bieden.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Bij patiënten met subependymale reuscel astrocytomen (SEGA) geassocieerd met Tubereuze Sclerose Complex (TSC) die een behandeling nodig hebben, is de standaardbehandeling volgens de richtlijnen van de beroepsgroepen de operatieve verwijdering van de tumor.^{1,2} Als resectie niet mogelijk is kan het plaatsen van een drain in sommige gevallen uitkomst bieden. Indien een operatieve ingreep niet mogelijk is, geeft de richtlijn geen informatie over eventuele behandelingen.

Behalve everolimus/Votubia® zijn er geen andere geneesmiddelen geregistreerd voor een toepassing bij TSC-geassocieerde SEGA. De geneesmiddelen Certican® (everolimus 0,25 mg en 0,75 mg) en Afinitor® (everolimus 5 en 10 mg) bevatten weliswaar ook everolimus, maar beide producten zijn niet voor deze indicatie geregistreerd.

Everolimus is een remmer van mTOR ('*mammalian target of rapamycin*'). Andere geneesmiddelen uit dezelfde farmacotherapeutische klasse zijn sirolimus (=rapamycine) en temsirolimus. In de literatuur zijn casestudies te vinden over de gunstige effecten van sirolimus bij TSC-geassocieerde SEGA.^{5,6,7,8} Echter, sirolimus is niet voor deze indicatie geregistreerd. In de NHG publicatie² is sirolimus en de analogen daarvan (o.a everolimus) alleen genoemd als een nieuwe therapeutische mogelijkheid.

Voor het vaststellen van de therapeutische waarde van everolimus als behandeling voor patiënten van 3 jaar en ouder met subependymale reuscel astrocytomen (SEGA), geassocieerd met Tubereuze Sclerose Complex (TSC), die niet in aanmerking komen voor een operatie is vergeleken met best ondersteunende zorg (best supportive care; BSC).

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 1 november 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: everolimus OR sirolimus; subependymal giant cell astrocytoma AND tuberous sclerosis. Er werden geen relevante studies gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies van everolimus die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	Opzet onderzoek (level of evidence)	Patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias
		Aantal	Kenmerken				
Krueger, 2010 ^{9,10} (C 2485; NCT00411619]	Eénarmige, niet gerandomiseerde fase 2 studie (C). Na de (initiële) behandelphase van 6 maanden kan de behandeling evt worden voortgezet (verlengings fase).	28	≥ 3 jaar, TSC met serieel groeiende SEGA 61% man; mediane leeftijd 11 jr (3-34 jr); mediane BSA# 1,38m ² (0,6-2,6 m ²); eerdere SEGA behandelingen: operatie bij 4 patiënten (14%)	Everolimus startdosering 3.0 mg/m ² p.o. per dag (iedere dag of om de dag) vervolgens titreren tot een dalspiegel van 5-15 ng/ml); geen aparte controle groep maar vergelijking met baseline	Follow-up van de behandelphase: minimaal 6 maanden. Follow-up van de verlengingsfase is nog steeds gaande.	1 ^e : verandering in volume van de primaire SEGA na 6 maanden behandelen 2 ^e : verandering in epileptische aanval frequentie, kwaliteit van leven (QOLCE-score), effect op faciale angiofibromen,	60% (17/28) heeft ten minste 1 afwijking t.a.v. het protocol. 14 keer ivm comedatie (beïnvloeding CYP3A) en 2 keer een incorrecte dosering van de studie medicatie.

			en systemische behandeling met sirolimus bij 2 patiënten (7%). <u>Baseline:</u> 1 of meer anti-epileptica gebruik: n=23. 2 SEGA laesies: n=13; Faciaal angiofibroom: n=25; Hydrocefalus: n=6	(voor- en nameting). Behandelduur: 21,5 (4,7-34,4) maanden.		neuropsychologische en cognitieve effecten.	
M2301, EXIST-1 studie ¹⁰ ∞	Gerandomiseerde dubbel blind, placebo-gecontroleerde fase 3 studie. (A2) Analyse: ITT 6 maanden na randomisatie van de laatste patiënt is superioriteit aangetoond. De blindering is daarna open gebroken, patiënten krijgen de optie voor een behandeling met everolimus (open label).	117	Patiënten van alle leeftijden met TSC geassocieerde SEGA. Everolimus groep: n=78; 63% man; mediane leeftijd 9.53 jr (1,0-23,9 jr); mediane BSA# 1,074 m ² (0,42-2,16 m ²); eerdere SEGA operatie bij 6 patiënten (7,7%) Placebo groep: n=39; 46% man; mediane leeftijd 7.09 jr (0,8-26,6 jr); mediane BSA 0,956 m ² (0,40-2,14 m ²); eerdere SEGA operatie bij 2 patiënten (5,1%)	Everolimus startdosering 4,5 mg/m ² p.o. per dag (titreren tot een dalspiegel van 5-15 ng/ml) versus placebo. Behandelen tot ziekte progressie of tot niet acceptabele toxiciteit.	Studie is nog steeds gaande. Data door EMA beoordeeld tot 24 weken.	1 ^e : SEGA respons ratio [†] na 6 maanden behandelen 2 ^e : verandering frequentie epileptische aanval, tijd tot SEGA-progressie, effect op huidlaesies.	De mediane leeftijd van de everolimus groep is hoger dan de placebo groep. 86/117 patiënten (73,5%) heeft ten minste 1 afwijking t.a.v. het protocol.

Noten:

BSA: lichaamsoppervlak (body surface area).

∞: Ondersteunende studie, gegevens uit de EPAR. Deze voorlopige data uit de M2301 studie zijn nog niet gepubliceerd in een peer reviewed tijdschrift. Instroom en randomisatie van patiënten: 20 augustus 2010 tot 02 september 2010. Cut-off datum voor data analyse: 2 maart 2011 (6 maanden na de inclusie van de laatste patiënt).

†: SEGA respons ratio: percentage patiënten met de beste overall SEGA respons zoals beoordeeld door de onafhankelijke centrale radiologische review. De SEGA respons is gedefinieerd als:

- ten minste 50% verkleining van de SEGA volume ten opzichte van de baseline. SEGA volume is de som van de volumens van alle 'target' SEGA laesies die aanwezig waren op t=0 (baseline);
- geen verergering van 'non-target' SEGA laesies;
- geen nieuwe SEGA-laesies van ≥ 1 cm in diameter;
- geen nieuwe hydrocefalus of verergering van bestaande hydrocefalus.

Tabel 2. Klinische studies (over everolimus) die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Krueger, 2011 ¹¹	Astract, data niet verifieerbaar
Franz, 2011 ¹²	Astract, data niet verifieerbaar

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Public Assessment Report everolimus (Votubia®) ¹⁰	European Commission, 2 september 2011
SmPC everolimus (Votubia®) ¹³	European Commission, 2 september 2011
Leidraad voor de medische begeleiding van kinderen met Tubereuze Sclerose Complex ¹	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), Utrecht, 2007 Deze richtlijn is geaccordeerd door de sectie Erfelijke en Aangeboren Aandoeningen van de NVK.
Informatie voor de huisarts over Tubereuze Sclerose Complex ²	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht, 2009

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van everolimus is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten

Er zijn geen specifieke richtlijnen beschikbaar voor de uitkomstmaten bij SEGA. Over zeldzaam voorkomende tumoren meldt de CHMP/EMA richtlijn^{14 15} 'Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man' het volgende:

Soms is het niet mogelijk om voldoende patiënten te vinden voor een gedegen studie. In sommige gevallen kan een kleine, gerandomiseerde, referentie gecontroleerde studie de beste oplossing zijn. In andere gevallen kan een *within-patient TTP (time to tumor progression) analyse* een beter alternatief zijn. Er is geen algemene oplossing voor dit probleem bij zeldzame ziektes.

De primaire uitkomstmaat bij de belangrijkste fase 2 studie (van Krueger et al⁹) is de verandering in volume van de primaire SEGA na 6 maanden behandelen (Objectieve Respons Ratio/tumor progressie). Als secundaire uitkomstmaat is gekozen voor de verandering in de epileptische aanvalsfrequentie, kwaliteit van leven (QOLCE), effect op faciale angiofibromen en neuropsychologische/cognitieve effecten. Deze uitkomstmaten komen overeen met de CHMP/EMA richtlijn.

In de ondersteunde fase 3 onderzoek (niet gepubliceerd) is de primaire uitkomstmaat SEGA respons ratio na 6 maanden behandelen. De secundaire uitkomstmaten zijn: verandering in de frequentie van epileptische aanvallen, tijd tot SEGA-progressie en effect op huidlaesies. Gegevens over overleving (OS, PFS of DFS) ontbreken, net als gegevens over kwaliteit van leven.

Evidentie

Tabel 4. Gunstige effecten van everolimus bij 28 patiënten met TSC-geassocieerde SEGA (fase 2 studie), na 6 maanden behandeling en in vergelijking met de baseline (t=0).^{9,10}

Primair uitkomstmaat:

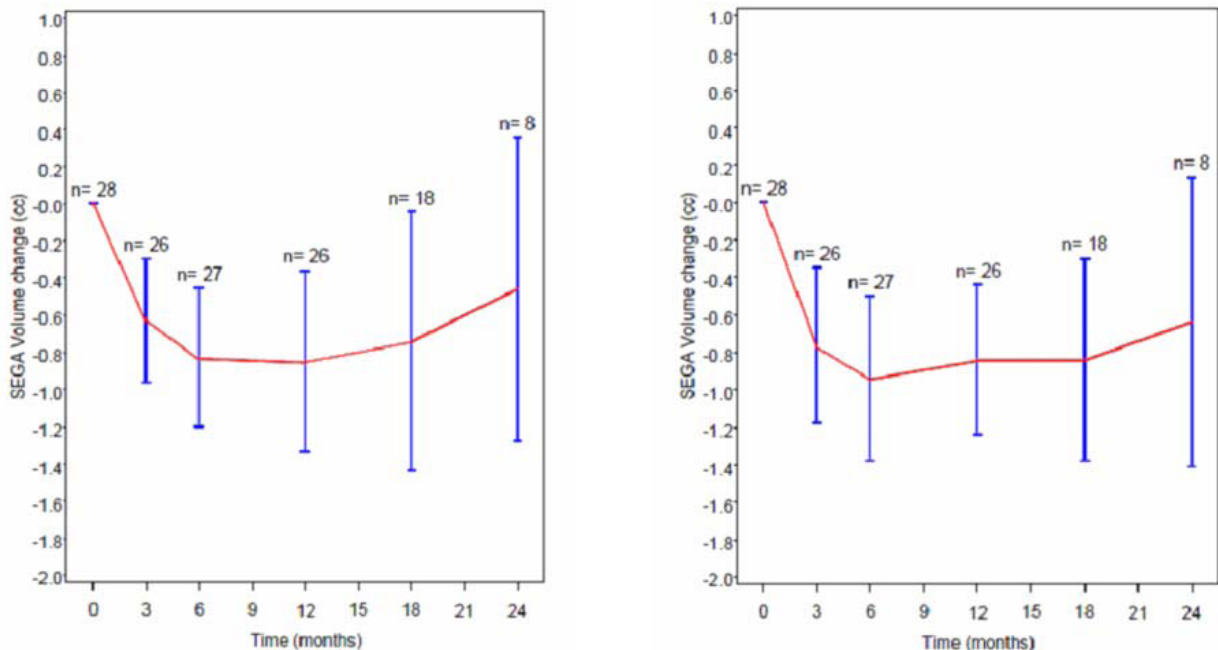
verandering in het volume van de primaire SEGA tumor; vóór de behandeling (baseline) in vergelijking met 6 maanden na de behandeling met everolimus.

Studie C2485	Onafhankelijke centrale review			Beoordeling door lokale onderzoekers		
	baseline	everolimus	tumorreductie t.o.v. baseline	baseline	everolimus	tumorreductie t.o.v. baseline
<i>SEGA volume (in cm³)</i>						
-gemiddeld (s.d.)	2,45 (2,813)	1,30 (1,476)	1,15 (1,421)	2,25 (1,660)	1,24 (0,897)	1,01 (1,044)
-mediaan (range)	1,74 (0,49-14,23)	0,93 (0,31-7,98)	0,80 (0,06-6,25)	2,00 (0,35-7,10)	0,96 (0,19-3,40)	0,92 (0,02-4,80)
-mediaan (95% BI)			0,80 (0,4-1,2); p<0,001			0,92 (0,5-1,4); p<0,001
Percentage reductie t.o.v. baseline, n(%):						
≥ 50%			9 (32%)			11 (39%)
≥ 30%			21 (75%)			21 (75%)
≥ 0%			28 (100%)			28 (100%)

In de EPAR van Votubia® zijn ook gegevens te vinden over de verandering van de SEGA volume ten opzichte van de baseline tot 24 maanden behandeling met everolimus (fase 2 studie).¹⁰ In de onderstaande figuur wordt dit geïllustreerd.

Independent central review

Local investigator assessment



95% confidence intervals for the median reduction from baseline obtained by bootstrap simulation

Figuur 1. Verandering van SEGA volume (in cm³) in de tijd bij patiënten met TSC-geassocieerde SEGA die met everolimus zijn behandeld. Verandering in mediaan ten opzichte van baseline (t=0). Links: beoordeling door centraal review. Rechts: beoordeling door lokale onderzoekers.

Het primaire SEGA volume is significant verkleind op t=6 maanden (P<0,001). Geen van de 28 patiënten heeft nieuwe laesies ontwikkeld, verslechtering in de hydrocefalus of een toename in de

intracraniale druk. Bij niemand van de onderzochte populatie is chirurgische resectie nodig of een andere behandeling voor de SEGA.

Tabel 5. Gunstige effecten van everolimus bij patiënten met TSC-geassocieerde SEGA (fase 2 studie), na 6 maanden behandeling en in vergelijking met de baseline (t=0).^{9,10}

<i>secundaire uitkomstmaten:</i>	Studie C2485			P
	<i>baseline (t=0)</i>	<i>everolimus (t=6 maanden)</i>	<i>verschil</i>	
<i>Epileptische aanval frequentie:</i>				
- Aantal mensen met >1 epileptische aanval 6 maanden vóór de inclusie	16			
- Aantal mensen die dagelijks epilepsie ervaren	7/26 (26,9%)	2/25 (8,0%)		
- minder aanvallen t.o.v. baseline; n=16	-	9 patiënten [†]	9	
- geen verandering t.o.v. baseline; n=16	-	6 patiënten	6	
- meer aanvallen t.o.v. baseline; n=16	-	1 patiënt	1	
- aanvalsfrequentie, gemiddeld (s.d.); n=16			-2,65 (6.089)	
- aanvalsfrequentie, mediaan (range); n=16			-0,99 (-17,0 tot +10,8)	P=0,022
<i>kwiteit van leven (QOLCE-score[∞]):</i>				
<i>Overall kwaliteit van leven score; n=26</i>				
- gemiddelde (s.d.)	57,82 (13,956)	62,08 (14,184)		
- mediaan (range)	52,14 (33,0-90,1)	59,72 (25,5-88,9)		
<i>Verandering t.o.v. baseline in QOLCE-score; n=25</i>				
- gemiddelde (s.d.)			3,29 (8,421)	
- mediaan (range)			0,78 (-13,7 tot + 24,1)	
<i>Model gebaseerde analyse van verandering t.o.v. baseline in QOLCE-score; n=25</i>				
- least-square mean (standard error)			3,47 (1,582)	
- least-square mean (95% BI)			3,47 (0,19-6,74)	
<i>Neuropsychologische en cognitieve effecten (n=24)</i>	Een gestandaardiseerde beoordeling was niet mogelijk gebleken.			
<i>Respons op faciale angiofibromen (beoordeling door de lokale onderzoeker; n=15)</i>				
<i>Aantal mensen met:</i>				
- verbetering t.o.v. baseline			13 (86,7%)	
- geen verandering t.o.v. baseline			2 (13,3%)	
- verslechtering t.o.v. baseline			0	

Noten:

†: 5 van de 9 patiënten met minder epileptische aanvallen hadden een sterkere epilepsie behandeling gekregen in de vorm van dosisverhoging of toevoeging van een nieuwe anti-epilepticum.

∞: QOLCE score loopt van 0-100, hoe hoger de score des te beter de kwaliteit van leven.

Tabel 6. Gunstige effecten van everolimus in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek, bij patiënten met TSC-geassocieerde SEGA, na 24 weken behandeling (fase 3 studie).¹⁰

Ondersteunende (niet gepubliceerde) fase 3 studie.

	Studie M2301 (EXIST-1); n=117			p
	everolimus (n = 78)	placebo (n = 39)	verschil	
<i>primaire uitkomstmaat</i>				
SEGA respons ratio ¹ na 24 weken behandelen:				
- aantal mensen die voldoen aan criteria	27	0		
- % (95% BI)	34,6% (24,2-46,2)	0% (0,0-9,0)	34,6% (15,1-52,4)	P<0,0001
<i>secundaire uitkomstmaten</i>				
Verandering in epileptische aanvalsfrequentie op t=24 weken t.o.v. t=0 (baseline van de studie arm)				
- Gemiddeld (s.d.)	-1,24 (6,116)	-0,24 (5,702)		
- mediaan (95% BI)	0 (0-0)	0 (0-0)	0	
- p-waarde				P=0.2004
tijd tot SEGA-progressie	n.a.	n.a.		
effect op huidlaesies	n.a.	n.a.		

Y: SEGA respons ratio: percentage patiënten met de beste overall SEGA respons zoals beoordeeld door de onafhankelijke centrale radiologische review. De SEGA respons is gedefinieerd als:

- ten minste 50% verkleining van de SEGA volume ten opzichte van de baseline. SEGA volume is de som van de volumens van alle 'target' SEGA laesies die aanwezig waren op t=0 (baseline);
- geen verergering van 'non-target' SEGA laesies;
- geen nieuwe SEGA-laesies van ≥ 1 cm in diameter;
- geen nieuwe hydrocefalus of verergering van bestaande hydrocefalus.

n.a.: data zijn statistisch niet interpreteerbaar.

Extrapolatie

Het effect van everolimus bij patiënten met subependymale reuscel astrocytomen (SEGA) geassocieerd met Tubereuze Sclerose Complex (TSC), die een therapeutische interventie nodig hebben, maar niet in aanmerking komen voor een chirurgische ingreep is onderzocht in een open-label, niet gerandomiseerde studie zonder controle arm.⁹ De bewijskracht van deze fase 2 studie van Krueger et al. is beperkt. Verder is de onderbouwing voor de effectiviteit van everolimus ondersteund door preliminaire data van een gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde fase 3 trial (M2301), die nog niet is gepubliceerd in een peer reviewed tijdschrift.¹⁰

In de studie van Krueger et al. wordt na 6 maanden behandeling met everolimus een significante afname in het SEGA-volume gemeten t.o.v. vóór de behandeling (*primaire uitkomstmaat*). Het mediane volume van de astrocytomen nam af van 1,74 cm³ naar 0,93 cm³, een reductie van 0,80 cm³ (95% BI: 0,4-1,2; p<0,001), gemeten door een onafhankelijke centrale review. Bij 75% van de onderzochte patiënten (21/28) is het volume van de SEGA ten minste met 30% afgenomen. Bij 9 patiënten (32%) is de afname zelfs meer dan 50%. Deze verkleining in SEGA-volume is na 2 jaar nog steeds meetbaar (waarneming bij 8 patiënten; zie figuur 1). Bij 1 patiënt leidt het staken van de behandeling tot hergroei van de SEGA. Vóór de behandeling met everolimus was de jaarlijkse groei in de primaire SEGA 0,57 cm³ per jaar (range -0,10 tot 2,20). Na behandeling met everolimus was dat -0,57 cm³ per jaar (range: -4,27 tot 0,23).

Het effect van everolimus op de verkleining van het SEGA-volume is bevestigd in de fase 3 studie. In deze placebo gecontroleerde studie is een SEGA-respons (voor definitie zie tabel 6) waargenomen in 27 van de 78 patiënten in de everolimus groep (34,6%) en bij niemand in de placebo groep. Het verschil is significant.

Als *secundaire uitkomstmaten* is de epileptische aanvalsfrequentie gemeten in beide klinische studies. In de studie van Krueger et al. is bij 9 patiënten een vermindering in epileptische aanvallen gerapporteerd, met een mediane verandering in de overall aanvalsfrequentie van -1. Ondanks de grote spreiding (een range van -17,0 tot +10,8) is het verschil statistisch significant (p=0.022). Opgemerkt dient te worden dat bij 5 van deze 9 patiënten hun medicamenteuze

behandeling met anti-epileptica in de studieperiode is aangepast: er is sprake van een dosisverhoging van bestaande medicament(en) dan wel toevoeging van een nieuwe anti-epilepticum. Het is niet duidelijk welke interventie verantwoordelijk is voor de vermindering in de epileptische aanval bij de onderzochte patiënten.

In de fase 3 studie M2301 kan echter geen verschil worden gemeten in de epileptische aanvalsfrequentie tussen de groep die everolimus heeft gekregen en de placebo groep. Andere secundaire uitkomstmaten die zijn onderzocht laten geen significante voordelen zien van de behandeling met everolimus. In deze kleine populatie van voornamelijk kinderen is ook geen effect van de behandeling op de overall kwaliteit van leven aangetoond.

Buiten de gekozen uitkomstmaten heeft de EMA ook een aantal bijkomstige analyses uitgevoerd die een afname in de groei van hersenweefsels laten zien, dit op basis van data afkomstig van de fase 2 studie. Na 6 maanden everolimus is het linker ventriculaire volume gemiddeld met $3,22 \text{ cm}^3$ (range: -7,67 tot 31,6) afgenomen. De rechter ventriculaire volume nam af met gemiddeld $3,15 \text{ cm}^3$ (range: -4,76 tot 26,1). Verder is ook een volumeafname van de tuber te zien: gemiddeld nam deze na 6 maanden behandelen af met $3,39 \text{ cm}^3$ (range: 4,84 -18,0 cm^3).

Het is niet bekend wat de optimale behandelduur van deze therapie met everolimus is. Een behandeling met everolimus zou in principe levenslang moeten zijn, terwijl dergelijke immunosuppressieve middelen vanwege de bijwerkingen bij voorkeur niet chronisch wordt gebruikt, met name bij kinderen. Er zijn aanwijzingen dat na bepaalde leeftijd (vanaf een jaar of 20) de astrocytomen zijn neiging om te groeien minder groot wordt.¹⁶ Echter, wanneer de therapie wordt gestaakt, kunnen de klachten ook toenemen (rebound effect).

TSC is een ziekte met een redelijk lang beloop. Zonder complicaties heeft de patiënt een normale levensverwachting, in geval van een gecompliceerd beloop is de levensverwachting gemiddeld 9 jaar korter. Gegevens over de effectiviteit van everolimus op de lange(re) termijn ontbreken, net als gegevens over de algehele overleving en progressievrije overleving.

Het operatief verwijderen van de tumor is de beste therapeutische optie voor patiënten met SEGA die een behandeling nodig hebben. Everolimus kan deze in opzet curatieve behandeling niet vervangen. Er zijn geen gegevens over het inzetten van everolimus als (neo)-adjuvante therapie vóór de operatie, om de tumor te verkleinen voorafgaande aan eventuele operatie. Deze toepassing van everolimus is ook niet geregistreerd.

De belangrijkste uitkomstmaat in de klinische studies is de verkleining van het SEGA-volume. De vraag blijft of hiermee het succes van een behandeling wordt bepaald. De klinische relevantie hiervan is onduidelijk omdat het effect van de tumorreductie sterk afhankelijk is van de lokalisatie van de tumor. Als de groei van de SEGA tot problemen leidt (bijvoorbeeld te hoge intracraniale druk, hydrocefalus) en de tumor is niet operabel, dan kan een verkleining van het SEGA-volume door middel van everolimus zinvol zijn. De klinische voordelen van een verkleining van de SEGA kunnen zijn: afname van de intracraniale druk inclusief epileptische aanvallen en andere symptomen van TSC of minder risico op hydrocefalus. Mogelijk kan de overleving hiermee worden beïnvloed.

In de twee besproken klinische studies zijn de effecten van everolimus op andere manifestaties van TSC (interne hamartomen, cysteuze longafwijkingen etc) niet onderzocht. Het effect van everolimus op epilepsie is wel bestudeerd. In de fase 2 studie van Krueger et al. kan de afname in de aanvalsfrequentie niet (alleen) worden toegeschreven aan een behandeling met everolimus en in de fase 3 studie kan er geen verschil worden gemeten in de epileptische aanvalsfrequentie tussen de everolimus groep en de placebo groep (een verschil van 0).

Bij de registratie beoordeling is de EMA¹⁰ dan ook tot de conclusie gekomen: *The evidence is based on analysis of change in SEGA volume. Further clinical benefit, such as improvement in disease-related symptoms, has not been demonstrated.*

Conclusie

De effectiviteit van everolimus bij patiënten met TSC-geassocieerde SEGA is onderzocht in een open-label, niet gerandomiseerd fase 2 onderzoek met 28 patiënten. Data uit een niet gepubliceerde fase 3 onderzoek worden hierbij als ondersteuning gebruikt. Het belangrijkste gunstige effect is het verkleinen van het SEGA-volume. Na 6 maanden behandelen met everolimus nam het mediane volume van de SEGA af van 1,74 cm³ naar 0,93 cm³, een reductie van 0,80 cm³ (95% BI: 0,4-1,2; p<0,001). Bij 75% van de onderzochte patiënten is het volume van de SEGA ten minste met 30% afgenomen en bij 32,1% van de patiënten is de afname meer dan 50%. De klinische relevantie van deze tumorreductie is echter onduidelijk: eventuele verbetering in ziektegerelateerde symptomen kan in beide studies niet worden aangetoond.

Als secundaire uitkomstmaten zijn gemeten: verandering in de epileptische aanvalsfrequentie, kwaliteit van leven, effect op faciale angiofibromen, neuropsychologische en cognitieve effecten. In de fase 2 studie is een verlaging gemeten in de epileptische aanvalsfrequentie (-0,99; range: -17,0 tot +10,8). Of dit effect toegeschreven moet worden aan everolimus of aan een verbeterde epilepsie behandeling is niet duidelijk. In de ondersteunende fase 3 studie kunnen deze bevindingen echter niet worden bevestigd. Een effect van everolimus op de overige secundaire uitkomstmaten kan evenmin worden aangetoond.

3b Ongunstige effecten

Evidentie

Tabel 7. Bijwerkingen van everolimus bij SEGA patiënten.¹³

	Everolimus
meest frequent	infecties, verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT), stomatitis, verhoogd cholesterol, verlaagd aantal witte bloedcellen, verhoogd alanineaminotransferase (ALAT), verhoogde triglyceriden, verlaagd hemoglobine, pyrexie, verlaagd glucose, acneiforme dermatitis, verhoogd glucose, diarree, verlaagd aantal bloedplaatjes, acne, hoesten en verhoogd creatinine.
ernstig	infecties (op zichzelf staande gevallen van sinusitis, pneumonie, tandontsteking en virale bronchitis) en op zichzelf staande gevallen van stomatitis, verhoogde aspartaataminotransferase (ASAT)-concentraties en een verlaagd absoluut aantal neutrofielen (ANC).

Extrapolatie

Het veiligheidsprofiel van everolimus is reeds bij diverse indicaties onderzocht. De meest gerapporteerde bijwerkingen in de studie van Krueger et al. waren: stomatitis, bovenste luchtweginfecties, sinusitis, otitis media, pyrexie en acne. Deze bijwerkingen behoren tot het bijwerkingenprofiel van everolimus en worden als beheersbaar beschouwd.

Conclusie

De belangrijkste bijwerkingen van everolimus bij patiënten met TSC-geassocieerde SEGA zijn infecties en stomatitis. Deze behoren tot het bekende bijwerkingenprofiel van everolimus en worden als beheersbaar beschouwd.

3c1 Ervaring

Tabel 8. Ervaring met everolimus* bij patiënten met TSC-geassocieerde SEGA.

	Everolimus (Votubia®)
<i>bepert</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Conclusie

De ervaring met everolimus bij patiënten met TSC-geassocieerde SEGA is beperkt.

3c2 Toepasbaarheid ^{13 17}

De bloedconcentraties van everolimus (dalspiegel) moeten worden gemeten ongeveer 2 weken na elke interventie die tot een ander bloedconcentratie kan leiden. Voorbeelden van deze interventies zijn: het starten van een behandeling, het wijzigen van de dosis, het starten of wijzigingen van de gelijktijdig toe te dienen CYP3A4-inductoren of -remmers.

Contra-indicaties:

Overgevoeligheid voor andere rapamycine-derivaten. Votubia® bevat lactose als hulpstof: patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Specifieke groepen:

Kinderen. Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van everolimus bij kinderen <3 jaar. De mogelijkheid van groei- en ontwikkelingsvertraging bij langetermijnbehandeling is niet bekend.

Bij matige leverfunctiestoornissen dient de dosis met ongeveer 50% te worden verminderd, om een streefwaarde van 5-15 ng/ml (dalconcentratie) te behouden. Everolimus is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C), het gebruikt wordt niet aanbevolen.

Niet-infectieuze pneumonitis (waaronder interstitiële longziekte) is zeer vaak beschreven bij patiënten die everolimus toepassen voor de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom.

Sommige gevallen waren ernstig en in zeldzame gevallen is een fatale afloop waargenomen.

Zwangerschap en lactatie. Over het gebruik van deze stof tijdens de zwangerschap bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Teratogenese: in dierproeven is everolimus schadelijk gebleken (embryotoxiciteit en foetustoxiciteit). Het advies is niet gebruiken tijdens de zwangerschap.

Vruchtbare vrouwen dienen betrouwbare anticonceptie te gebruiken tijdens toepassing van everolimus. In dieren gaat everolimus over in de moedermelk. Het advies is tijdens behandeling geen borstvoeding geven.

Interacties:

Stoffen die CYP3A4 en/of de multidrug efflux pomp P-glycoproteïne (PGP) remmen zoals de antimycotica fluconazol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol en voriconazol, de macrolide antibiotica zoals erytromycine, claritromycine, de proteaseremmers zoals amprenavir, fosamprenavir, ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir en nelfinavir, verapamil, ciclosporine en grapefruit(sap) kunnen de concentraties van everolimus matig tot sterk verhogen. Stoffen die CYP3A4 en/of PGP induceren zoals rifampicine, de corticosteroiden dexamethason en predniso(lo)n, de anti-epileptica carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital, de non-nucleoside reverse transcriptaseremmers efavirenz en nevirapine en Sint-janskruid kunnen de concentraties van everolimus verlagen.

Indien gelijktijdige toediening van een **matige** remmer of inductor van CYP3A4 en/of PGP niet kan worden vermeden, kunnen dosisaanpassingen van everolimus nodig zijn.

Gelijktijdige behandeling van everolimus met een **sterke** CYP3A4 en/of PGP remmer wordt niet aanbevolen; dit kan leiden tot drastisch verhoogde bloedconcentraties. Sterke CYP3A4-/PGP remmer die in Nederland in de handel zijn: ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromycine, ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir en nelfinavir.

Overig:

Door de behandeling met everolimus kan de immuunrespons op vaccinaties worden verminderd. Het gebruik van levende vaccins dient te worden vermeden tijdens de behandeling. Voorbeelden van levende vaccins zijn: intranasale influenza, mazelen, bof, rode hond, orale polio, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), gele koorts, waterpokken en TY21a tyfusvaccins.

Conclusie

Everolimus kan worden gebruikt bij kinderen met TSC-geassocieerde SEGA vanaf 3 jaar. De dalspiegel dient regelmatig te worden gecontroleerd om de streefwaarde van 5-15 nanog/ml te handhaven. Het gelijktijdig gebruiken van sterke remmers van CYP3A4 en/of PGP kan leiden tot drastisch verhoogde bloedconcentraties en wordt daarom niet aanbevolen.

Bij 80-90% van de TSC patiënten worden epilepsie aanvallen waargenomen. CYP3A4 inducerende anti-epileptica zoals carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital kunnen de bloedconcentraties van everolimus verlagen en dient daarom goed te worden gemonitord.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 9. Gebruiksgemak van everolimus bij TSC geassocieerd SEGA.

	<i>everolimus/Votubia®</i>	<i>BSC</i>
toedieningswijze	oraal	-
toedieningsfrequentie	1 maal daags (bij een dosering <2,5 mg per dag: om de dag)	-

Conclusie

Everolimus wordt oraal toegediend.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van patiënten van 3 jaar en ouder met subependymale reuscel astrocytomen (SEGA), geassocieerd met Tubereuze Sclerose Complex (TSC), die een therapeutische interventie nodig hebben, maar niet in aanmerking komen voor een chirurgische ingreep heeft everolimus een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Bij patiënten van 3 jaar en ouder met TSC-geassocieerde SEGA, die niet in aanmerking komen voor een chirurgische resectie, heeft de behandeling met everolimus een therapeutische meerwaarde boven geen behandeling. In twee klinische studies werd bij deze patiënten een relevante en statistisch significante afname in het tumorvolume waargenomen. Ook zijn er aanwijzingen dat everolimus een grotere afname in de frequentie van epileptische aanvallen bij deze patiënten teweeg brengt. Na 6 maanden zijn er bij de everolimus groep geen gevallen van SEGA-progressie waargenomen, geen nieuwe SEGA-laesies ontdekt en geen verslechterende hydrocefalie of verhoogde intracranieële druk vastgesteld. Door de afname in SEGA-volume is in de everolimus groep geen enkele patiënt die een chirurgische resectie nodig heeft. Het veiligheidsprofiel van everolimus is reeds bij andere indicaties van everolimus als mild en goed hanteerbaar vastgesteld.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Bij de behandeling van patiënten van 3 jaar en ouder met subependymale reuscel astrocytomen (SEGA), geassocieerd met Tubereuze Sclerose Complex (TSC), die een therapeutische interventie nodig hebben, maar niet in aanmerking komen voor een chirurgische ingreep heeft everolimus een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg. Het gunstige effect van everolimus is gestoeld op een verkleining van het SEGA-volume. De klinische relevantie van deze tumorreductie is echter nog onduidelijk: eventuele verbetering in ziektegerelateerde symptomen is niet overtuigend aangetoond.

5. Literatuur

- ¹ Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Richtlijn Tubereuze sclerose complex. Juli 2007. Geraadpleegd in december 2011 via <http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenenindicatoren/Richtlijnen/Tubereuzesclerosecomplex/tabid/368/language/nl-NL/Default.aspx>
- ² Nederlandse Huisartsen Genootschap. Informatie voor de huisarts over Tubereuze Sclerose Complex. Oktober 2009. Geraadpleegd in december 2011 via http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/Zeldzame-ziekten-2.htm
- ³ Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. J Child Neurol. 1998 Dec;13(12):624-8. Review. PubMed PMID: 9881533.
- ⁴ Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. Mayo Clin Proc. 1991 Aug;66(8):792-6. PubMed PMID: 1861550.
- ⁵ Franz DN, Leonard J, Tudor C, Chuck G, Care M, Sethuraman G, Dinopoulos A, Thomas G, Crone KR. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. Ann Neurol. 2006 Mar;59(3):490-8. PubMed PMID: 16453317.
- ⁶ Koenig MK, Butler IJ, Northrup H. Regression of subependymal giant cell astrocytoma with rapamycin in tuberous sclerosis complex. J Child Neurol. 2008 Oct;23(10):1238-9. PubMed PMID: 18952591; PubMed Central PMCID: PMC3072698.
- ⁷ Lam C, Bouffet E, Tabori U, Mabbott D, Taylor M, Bartels U. Rapamycin (sirolimus) in tuberous sclerosis associated pediatric central nervous system tumors. Pediatr Blood Cancer. 2010 Mar;54(3):476-9. PubMed PMID: 19856393.
- ⁸ Birca A, Mercier C, Major P. Rapamycin as an alternative to surgical treatment of subependymal giant cell astrocytomas in a patient with tuberous sclerosis complex. J Neurosurg Pediatr. 2010 Oct;6(4):381-4. PubMed PMID: 20887114.
- ⁹ Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, Wilson KA, Byars A, Sahmoud T, Franz DN. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. N Engl J Med. 2010 Nov 4;363(19):1801-11. PubMed PMID:21047224
- ¹⁰ European Medicine Agency. EPAR everolimus (Votubia®). London, september 2011. Geraadpleegd in december 2011 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002311/WC500112240.pdf
- ¹¹ Krueger DA, Care MM, Holland K et al. Everolimus demonstrates long-term safety and efficacy in the extension phase of an open-label, prospective, phase 1/ 2 trial in patients with subependymal giant cell astrocytomas in Tuberous Sclerosis Complex. TSC International Research Conference 2011, Belfast, Northern-Ireland, 21-24 september 2011 (abstract).
- ¹² Franz DN, Belousova E, Sparagana S et al. Preliminary results from the EXIST-1 study, a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of everolimus in subependymal giant cell astrocytomas in Tuberous Sclerosis Complex. TSC International Research Conference 2011, Belfast, Northern-Ireland, 21-24 september 2011 (abstract).
- ¹³ European Medicine Agency. SmPC everolimus (Votubia®). London, september 2011. Geraadpleegd in december 2011 via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002311/WC500112238.pdf
- ¹⁴ European Medicine Agency. Guideline on the evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man (14-12-2006). London, EMEA/CHMP, 2006. CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.2. London, december 2005. Geraadpleegd in december 2011 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf
- ¹⁵ European Medicine Agency. Guideline on the evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. Addendum on paediatric oncology. London, juli 2003. Geraadpleegd in december 2011 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003969.pdf
- ¹⁶ Major P. Potential of mTOR inhibitors for the treatment of subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex. Aging (Albany NY). 2011 Mar;3(3):189-91. PubMed PMID: 21415462; PubMed Central PMCID: PMC3091516.
- ¹⁷ Farmacotherapeutisch Kompas. Preparaattekst everolimus (Afinitor®). CVZ, Diemen, 2011 via <http://www.fk.cvz.nl/>

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 januari 2012.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 17F van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten: Zie kostenconsequentieraming

Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

	[geneesmiddel]	[geneesmiddel]
prijs*		
kosten per 28 dagen		

*Bron: Z-index. [Maand, jaar.]

CFH-advies

Bij de behandeling van patiënten met subependymale reuscel astrocytomen (SEGA), geassocieerd met Tubereuze Sclerose Complex (TSC) is het operatief verwijderen van de tumor de eerste keus behandeling. Bij patiënten vanaf 3 jaar, die een therapeutische interventie nodig hebben, maar niet in aanmerking komen voor een chirurgische ingreep kan everolimus worden toegepast. In klinische onderzoeken is het volume van de SEGA significant afgenomen ten opzichte van de baseline na 6 maanden behandelen.

Kostenconsequentieraming van opname van everolimus (Votubia®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

1. Inleiding

Everolimus (Votubia®) is geregistreerd voor de behandeling van patiënten van 3 jaar en ouder met subependymale reuscelastrocytomen (SEGA), geassocieerd met Tubereuze Sclerosis Complex (TSC), die een therapeutische interventie nodig hebben, maar niet ontvankelijk zijn voor een chirurgische ingreep. De CFH heeft in het farmacotherapeutisch rapport vastgesteld dat everolimus bij de behandeling van patiënten met deze aandoening een therapeutische meerwaarde heeft t.o.v. best ondersteunende zorg.¹ Everolimus komt daarmee in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). In dit rapport worden de meerkosten ten laste van het farmaciebudget geraamd die ontstaan als everolimus opgenomen wordt op bijlage 1B van het GVS.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

De prevalentie van TSC varieert van 10-16,7 per 100.000 inwoners.² Voor de kostenberekening wordt uitgegaan van een prevalentie van TSC 13,3 per 100.000 inwoners per Nederland. De totale Nederlandse bevolking bedraagt zo'n 16,7 miljoen inwoners, waarvan ~16,2 miljoen personen 3 jaar en ouder is.³ Dit houdt in dat er in Nederland 2.155 patiënten met TSC zijn die 3 jaar en ouder zijn. Bij ongeveer 10% van de patiënten met TSC zal groei van SEGA leiden tot obstructie van cerebrospinale vloeistof, hydrocefalie en verhoogde intracraniale druk.⁴ Dus bij 216 patiënten kan een therapeutische interventie nodig zijn vanwege een groeiende TSC-gerelateerde SEGA. Bij 7,0-8,2% van de patiënten met TSC heeft ooit een chirurgische resectie van de SEGA plaatsgevonden (gemiddeld 76% van de patiënten met groeiende TSC-gerelateerde SEGA).^{5,6} Van de patiënten met groeiende TSC-gerelateerde SEGA die een interventie nodig hebben, zijn 52 patiënten (24% van de van de patiënten met groeiende TSC-gerelateerde SEGA) niet ontvankelijk voor een chirurgische ingreep.

Jaarlijks worden 20 tot 30 kinderen met TSC geboren.² Het aantal nieuwe patiënten met groeiende TSC-gerelateerde SEGA die niet ontvankelijk is voor een chirurgische ingreep per jaar wordt geschat op 1 ((30 x 10%) x 24%).

De bovenstaande schatting van het aantal patiënten is gebaseerd op het aantal patiënten dat ooit gedurende hun leven een interventie nodig hebben vanwege groeiende TSC-gerelateerde SEGA. Het is echter onbekend hoeveel patiënten op dit moment in aanmerking komt voor everolimus vanwege groeiende TSC-gerelateerde SEGA. Verder zal een gedeelte van de patiënten met een chirurgische resectie van de SEGA ook in aanmerking kunnen komen voor een behandeling met everolimus (14% van de patiënten in de studie van Kreuger et al.⁷ en 7% van de patiënten in de fase III studie⁸).

Een expert, die door de fabrikant van everolimus is geraadpleegd, gaf aan dat van de 400 patiënten met SEGA in Nederland bij ongeveer 10-20% (40-80 patiënten) van deze groep patiënten ooit aantoonbare groei is geweest met klinische gevolgen. Op basis van zijn ervaringen binnen het UMCU schat de expert dat 2-5% van de totale populatie van patiënten in aanmerking komt voor een chirurgische ingreep. In totaal, verwacht de expert dat in Nederland misschien 5-10 patiënten per jaar in aanmerking zou komen voor de behandeling van everolimus vanwege een groeiende TSC-gerelateerde SEGA. Het is echter onduidelijk hoe deze expert aan de schatting over het totale aantal patiënten in Nederland komt.

Op basis van deze gegevens is het verwachte aantal patiënten dat in aanmerking komt voor de behandeling met everolimus vanwege groeiende TSC-gerelateerde SEGA 5-52 patiënten in 2012. In deze KCR wordt er verder vanuit gegaan dat het aantal patiënten met groeiende TSC-gerelateerde SEGA met 1 patiënt per jaar toeneemt. In tabel 1 staat de jaarlijkse groei in het aantal patiënten weergegeven.

Tabel 1. Geschatte aantal patiënten met groeiende TSC-gerelateerde SEGA dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met everolimus

	2012	2013	2014
Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met everolimus	5 tot 52	6 tot 53	7 tot 54

Marktpenetratie

Aangezien toepassing van everolimus langdurig (d.w.z. > 3 jaar) zal zijn en er geen andere geregistreerde behandeling is, is de verwachte marktpenetratie aanzienlijk. Daarom is aangenomen dat de marktpenetratie in het eerste jaar 75% en in het tweede en derde jaar 100% bedraagt.

Off-label gebruik

Het is mogelijk dat everolimus bij een bredere patiëntenpopulatie gebruikt zal worden dan de geregistreerde indicatie. Volgens een expert, die door de fabrikant van everolimus is geraadpleegd, zouden ook patiënten met angiomyolipoom geassocieerd met TSC kunnen worden behandeld met everolimus. Dit expert schat dat 25-50 patiënten per jaar in aanmerking zou komen voor een behandeling met everolimus.

Dosering en duur van gebruik.

De aanbevolen startdosis van everolimus voor de behandeling van patiënten met SEGA bedraagt 2,5 mg bij patiënten met een 'body surface area' (BSA) van $\leq 1,2 \text{ m}^2$, 5 mg bij patiënten met een BSA van 1,3 tot 2,1 m^2 en 7,5 mg bij patiënten met een BSA van $\geq 7,5 \text{ m}^2$. De volbloed-dalconcentraties van everolimus dienen ongeveer 2 weken na het starten van de behandeling te worden geëvalueerd. De dosering moet getitreerd worden om dalconcentraties te bereiken van 5 tot 15 ng/ml. Dit doseringsschema komt grotendeels overeen met het schema dat werd gebruikt in de beschikbare fase II studie van Krueger et al.⁷ In deze studie was de gemiddelde dagdosering 7,3 mg.

De optimale behandelduur voor patiënten van everolimus bij patiënten met groeiende TSC-gerelateerde SEGA is onbekend. Echter, op basis van extensiestudies is de verwachting dat patiënten langdurig behandeld dienen te worden (d.w.z. > 3 jaar). Voor alle patiënten met groeiende TSC-gerelateerde SEGA gaat de KCR uit van langdurig gebruik.

Kosten

De inkoopprijs van everolimus (Votubia®) 5 mg en 2,5 mg zijn resp. €101,12 en 50,56 (€20,22 per mg). De kosten van everolimus voor de behandeling van patiënten met groeiende TSC-gerelateerde SEGA zijn te vinden in Tabel 2.

Tabel 2. Jaarlijkse kosten per patiënt voor toepassing van everolimus bij patiënten met TSC-gerelateerde SEGA

	Everolimus
Dagelijkse dosering	7,3 mg/dag
Prijs per mg	€20,22
Inkoopkosten per jaar	€53.876
Totale kosten inclusief BTW (6%)	€57.109

3. Kostenconsequentieraming

In tabel 3 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget.

Tabel 3. Raming van de totale kosten van everolimus

Jaar	Marktpenetratie	Aantal patiënten	Totale kosten per jaar
2012	75%	4 tot 39	€0,2 tot €2,2 miljoen
2013	100%	6 tot 53	€0,3 tot €3,0 miljoen
2014	100%	7 tot 54	€0,4 tot €3,1 miljoen

In tabel 3 zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen. Nauwlettende controle van de bloedconcentratie van everolimus is noodzakelijk. 'Therapeutic drug monitoring' van de bloedconcentraties van everolimus dient plaats te vinden ongeveer 2 weken na de start van de behandeling, na iedere dosisverandering en na het starten en of wijzigen van de gelijktijdig toegediende CYP3A4-inductoren of -remmers. De fabrikant schat dat de kosten van het materiaal voor één laboratoriumbepaling €2,15 bedragen en de kosten voor het uitvoeren van één bloedspiegelcontrole €11,41 bedragen. De aanvrager verwacht dat zes laboratorium metingen nodig zullen zijn gedurende één behandeljaar en schat dat per patiënt de kosten voor het zesmaal bepalen van de bloedconcentraties van everolimus €81 per jaar bedragen (raming van de totale kosten voor het bepalen van de bloedspiegels in 2014 = €567 tot €4374).

4. Conclusies

Opname van everolimus op bijlage 1B van het GVS zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die kan variëren tussen **€0,4 en €3,1 miljoen** per jaar drie jaar na marktintroductie. Hierbij bestaat een onzekerheid over het aantal patiënten met groeiende TSC-gerelateerde SEGA die een therapeutische interventie nodig hebben, duur van de behandeling en het marktaandeel van everolimus. Als everolimus ook off-label wordt toegepast bij patiënten met angiomyolipoom geassocieerd met TSC, zal de opname gepaard gaan met meerkosten die kan variëren tussen €1,8 en €5,9 miljoen per jaar drie jaar na marktintroductie.

5. Referenties

-
- ¹ Farmacotherapeutisch rapport everolimus (Votubia®) bij de indicatie 'behandeling van subependymale reuscel astrocytomen bij patiënten met Tubereuze Sclerose Complex'. Diemen, 2012.
 - ² Nederlands Huisartsen Genootschap. Informatie voor de huisarts over Tubereuze Sclerose Complex. Soest, 2009. Beschikbaar via nhg.artsennet.nl
 - ³ Centraal bureau van de statistiek. Bevolkingsopbouw. Leeftijdsoopbouw Nederland 2011. Beschikbaar via www.cbg.nl
 - ⁴ Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. N Engl J Med 2006; 355: 1345-56.
 - ⁵ Goh S, Butler W, Thiele EA. Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. Neurology 2004; 63: 1457-61.
 - ⁶ Muzykewicz DA, Newberry P, Danforth N, et al. Psychiatric comorbid conditions in a clinic population of 241 patients with tuberous sclerosis complex. Epilepsy Behav 2007; 11:506-13.
 - ⁷ Krueger DA, Care MM, Holland K, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. N Engl J Med 2010; 363: 1801-11.
 - ⁸ European Medicines Agency. Assessment report Votubia. London, 2011. Beschikbaar via www.ema.europa.eu

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: everolimus (Votubia®)

Aanvraag: 1B

Besproken op: 23-01-2012 en 19-12-2011

23-01-2012

Agendapunt 6

everolimus (Votubia®;1B) CFH 179/2011071542

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking van het FT- en CFH-rapport van everolimus voor subependymale reuscel astrocytomen (SEGA) geassocieerd met Tubereuze Sclerose Complex (TSC) en de eerste bespreking van de KCR.

Discussie

KCR

De Commissie stelt voor om het getal 2,155 te veranderen in 2.155. De uitleg met betrekking tot het aantal nieuwe patiënten dat in aanmerking komt voor everolimus bij deze specifieke indicatie zal beter verwoord worden. In de titel van tabel 2 wordt het woord 'dabigatran' vervangen door everolimus. De genoemde kosten van 81 euro/patiënt/jaar voor bloedafnames lijken de Commissie te laag. De Commissie vindt de brede schatting van meerkosten met een spreiding van een factor 8 erg groot. Het CVZ licht toe dat de schatting van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor de behandeling met everolimus matig onderbouwd was. De verwachting is dat de beroepsgroep met een beter onderbouwde schatting van het aantal patiënten zal komen.

FT-rapport

De combinatie van het brede betrouwbaarheidsinterval bij de meting van een verlaging in epileptische aanvalsfrequentie in combinatie met een p-waarde van 0,022 lijkt de Commissie onwaarschijnlijk. Het CVZ kijkt dit na (actiepunt 3).

CFH-advies

De Commissie stelt voor om de zin over de beheersbaarheid van bijwerkingen te verwijderen.

Besluit

De Commissie gaat akkoord met de KCR.

Het FT-rapport en de KCR worden aangepast conform de discussie en zullen naar de fabrikant, de beroepsgroep Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, de patiëntenvereniging Stichting Tubereuze Sclerose Nederland en de FIEG ter consultatie worden gestuurd.

19-12-2011

Agendapunt 7

everolimus (Votubia®;1B) CFH 178/2011071542

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van everolimus voor subependymale reuscel astrocytomen (SEGA) geassocieerd met Tubereuze Sclerose Complex (TSC).

Discussie

FT-rapport

De Commissie stelt een verduidelijking voor in de tekst over het verschil in dosering (3 versus 4,5 mg/m²). Het jaarlijkse geboortecijfer is 180.000 en niet 200.000. Verder dient de volumeafname van de SEGA in perspectief te worden geplaatst: een reductie van 0,80 cm³ bij een initieel volume van 1,74 cm³ is procentueel gezien niet gering.

De Commissie is het eens dat sirolimus als comparator buiten beschouwing is gelaten.

CFH-advies

De Commissie stelt voor om het effect op de afname van de SEGA-volumina in het advies op te nemen en daarnaast een zin over de bijwerkingen van everolimus.

CFH-rapport

De Commissie heeft geen opmerkingen.

Besluit

De Commissie besluit dat everolimus voor subependymale reuscel astrocytomen (SEGA) geassocieerd met Tubereuze Sclerose Complex (TSC) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg.