

Everolimús (Votubia®) en astrocitoma subependimàtic de cèl·lules gegants en pacients amb complex d'esclerosi tuberosa



L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat adscrita al Departament de Salut. La seva missió és generar el coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, la seguretat i sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya, posant l'enfocament en l'avaluació i utilitzant com a instruments principals la informació, el coneixement i les tecnologies de la informació i les comunicacions. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) i de la International School on Research Impact Assessment (ISRiA), és membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), del grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya i de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH). Everolimús (Votubia®) en astrocitoma subependimàtic de cèl·lules gegants en pacients amb complex d'esclerosi tuberosa. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2015.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | <http://aquas.gencat.cat>

© 2015, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Primera edició: Barcelona, març 2015
Correcció: Isabel Parada (AQuAS)
Disseny: Isabel Parada (AQuAS)



Se'n permet la reproducció, la distribució i la comunicació pública sempre que se'n citi la procedència (autoria, títol, òrgan editor), i que no es faci amb fins comercials. No es permet la creació d'obres derivades sense autorització expressa dels autors i de l'editor. La llicència completa es pot consultar a:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/legalcode.ca>

Everolimús (Votubia®) en astrocitoma subependimàtic de cèl·lules gegants en pacients amb complex d'esclerosi tuberosa

Autoria i col·laboracions

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President

Joan Pons

Vocals

Joan Albert Arnaiz

Arantxa Catalán

Anna Clopés

Laura Diego

Ester Dorca

Pau Ferrer

Jose Bruno Montoro

Vicente Ortún

Albert Selva

Guillem Pintos

Secretaria

Berta Sunyer

Òrgan tècnic de coordinació

Berta Sunyer

Josep Maria Guiu

Ana de Andres

Experts clínics

Dr. Alfonso Macaya, neuropediatre. Hospital Universitari Vall d'Hebron

Dr. Constantino Sabado, oncòleg. Hospital Universitari Vall d'Hebron

Dra. Verònica Delgadillo, neuròloga. Hospital Sant Joan de Déu

Dr. Hèctor Salvador, oncòleg. Hospital Sant Joan de Déu

Tots els membres del CAMUH declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Tots els membres de l'Òrgan Tècnic de Coordinació declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

El Dr. Salvador i el Dr. Macaya declaren la participació com a consultors l'any 2013 per a Novartis. El

Dr. Macaya ha participat en un estudi finançat per Novartis. El Dr. Sabado i la Dra. Delgadillo declaren no tenir cap conflicte d'interès.

ÍNDEX

Àrea descriptiva del fàrmac i del problema de salut.....	5
Àrea d'acció farmacològica	9
Avaluació de l'eficàcia	11
Avaluació de la seguretat	20
Àrea econòmica	24
Discussió.....	25
Conclusions.....	27
Annex. Metodologia.....	28
Bibliografia	30

ÀREA DESCRIPTIVA DEL FÀRMAC I DEL PROBLEMA DE SALUT

Descripció del medicament

Nom genèric: everolimús

Nombre comercial: Votubia®

Laboratori: Novartis Europharm Ltd

Grup terapèutic: inhibidors de proteïna-cinasa

Codi ATC: L01XE10

Via d'administració: oral

Tipus de dispensació: ús hospitalari

Informació de registre: centralitzat EMA, medicament orfe, aprovació condicional i monitoratge addicional

Data d'aprovació: 02/09/2011

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	Codi nacional	Preu unitari de facturació*
VOTUBIA 2,5 mg comprimits	30	684619	43,91 €
VOTUBIA 5 mg comprimits	30	684617	87,83 €

* Preu unitari de facturació (PVL) segons nomenclàtor del CatSalut a gener 2014.

Descripció del problema de salut

El complex esclerosi tuberosa (CET) és un trastorn genètic poc freqüent que causa el creixement de tumors benignes en el cervell i altres òrgans (ulls, cor, pulmó, fetge, ronyó i la pell). Té una expressió clínica extremament heterogènia i els símptomes varien depenent de la ubicació dels tumors amb predomini de les manifestacions cutànies, renals i neurològiques¹

És una malaltia hereditària autosòmica dominant amb una penetrància de quasi el 100% i produïda per una mutació en el gens TSC1 o TSC2. Aquestes mutacions apareixen de forma espontània almenys en un 60% dels casos². Les proteïnes afectades que deriven de mutacions dels gens TSC1 i TSC2 es denominen, respectivament, hamartina i tuberina, que actuen com a repressors tumorals. Entre el 80% i el 85% dels pacients amb CET tenen mutacions en un dels gens TSC1 o TSC2¹. Concretament, les mutacions de TSC1 suposen un 20%-25% de totes les mutacions identificades, i la resta són mutacions de TSC2³. En un 15%-20% dels pacients amb CET no es troben mutacions en cap dels dos gens.

Els signes més comuns del CET són les lesions dermatològiques, amb zones de pell clares i gruixudes (afecten, pràcticament, tots els pacients amb CET); les convulsions epilèptiques (afecten, aproximadament, el 90% dels nens i adolescents^{3,4}); els problemes en la conducta;

el retard en el desenvolupament (60% dels pacients^{3,4}); el retard mental (50% dels pacients^{3,4}); i els problemes renals.

Els problemes neurològics estan generalment associats a lesions en el cervell incloent-hi nòduls subependimàtics (SEN), astrocitoma subependimàtic de cèl·lules gegants (SEGA) i anomalies de migració radial a la substància blanca cerebral¹. El 90% dels tumors intracranials associats al CET són SEGA.

El SEGA és un tumor glioneuronal de creixement lent, que habitualment sorgeix a prop del *foramen* de Monro (orifici que comunica el tercer ventricle i els ventricles laterals del cervell). El SEGA es considera un glioma de grau I (classificació OMS) i està generalment circumscribit.

Els SEGA solen ser asimptomàtics fins que la grandària del tumor dificulta o obstrueix la circulació del líquid cefaloraquídi, fet que causa hidrocefàlia i hipertensió intracranial que en alguns casos pot provocar la mort. Les manifestacions clíniques del SEGA inclouen empitjorament de l'epilèpsia, retard mental, disfunció cognitiva, alteració de la visió (disminució de la visió, diplopia o ceguera), cefalea i vòmits¹. La majoria dels pacients amb SEGA presenten manifestacions clíniques entre els 8 i 19 anys d'edat⁵.

Prevalença i incidència

Els SEGA afecten un 5%-20% dels pacients amb CET. S'observen principalment en els nens i adolescents, i s'associen predominantment al sexe masculí⁵.

La prevalença estimada del CET es de 8,8 casos per 100.000 habitants, amb una incidència d'1 cas per 10.000 naixements vius⁶. Segons l'Associació Nacional d'Esclerosi Tuberosa, s'estima que a Espanya hi ha uns 4.400 casos diagnosticats⁷.

Evolució i pronòstic

La gravetat de la malaltia pot variar molt entre els individus afectats. Les complicacions en els òrgans principals són la font predominant de morbiditat en adolescents i adults joves amb CET i contribueixen a un augment de la mortalitat¹. Concretament, els SEGA són responsables del 25% de la mortalitat atribuïda al CET⁵.

Càrrega de la malaltia

El CET s'associa a una morbiditat significativa, que sovint inclou un deteriorament neurocognitiu greu i convulsions epilèptiques. La càrrega de la morbiditat i el tractament de les manifestacions neurològiques predominants del CET, incloent-hi els SEGA, és important, el que ocasiona una càrrega econòmica i social substancial. També s'ha demostrat que els SEGAs secundaris a CET s'associen a una càrrega clínica significativa, una elevada utilització de recursos i la disminució de la qualitat de vida⁸.

Diagnòstic

El diagnòstic del CET es basa en criteris clínics i/o en els resultats del test genètic. Segons el consens internacional de CET^{1,9}, el diagnòstic es basa en el nombre de criteris majors i menors (Taula 1) que es manifesten en el pacient. El diagnòstic definitiu requereix 2 criteris majors o 1 de major i ≥ 2 de menors. Els pacients amb *possible* CET compleixen amb 1 criteri major o ≥ 2 criteris menors.

Taula 1. Criteris clínics per al diagnòstic de complex esclerosi tuberosa (CET)

Criteris majors	Criteris menors
<ul style="list-style-type: none">▪ Màcules hipomelanòtiques (≥ 3, almenys 5 mm de diàmetre)▪ Angiofibromes (≥ 3) o plaques fibroses cefàliques▪ Fibromes unguials▪ <i>Shagreen patch</i> (pell de taronja)▪ Hamartomes retinals múltiples▪ Displàsia cortical▪ Nòduls subependimàtics▪ Astrocitoma subependimàtic de cèl·lules gegants▪ Rabdomioma cardíac▪ Limfangioleiomiomatosi (LAM)*▪ Angiomiolipomes (≥ 2)*	<ul style="list-style-type: none">▪ Lesions a la pell en forma de “confeti”▪ Pous d’esmalt dental (>3)▪ Fibromes intraorals (≥ 2)▪ Plaques acròmiques retinals▪ Quist múltiple renal▪ Hamartomes no renals

* Combinació de LAM i angiomiolipomes sense cap altra manifestació no és suficient per concloure diagnòstic definitiu de CET.

Les directrius internacionals recomanen les proves genètiques quan hi ha sospita de CET, que no pot ser confirmat clínicament⁶. Cal tenir en compte que entre un 10% i un 20% dels individus amb CET no tenen cap mutació identificada mitjançant les proves genètiques i, per tant, el resultat d’una prova de mutació negativa no exclou el diagnòstic de CET en un nen aparentment afectat.

Per tal de detectar hamartomes corticals, SEN, SEGA o anomalies de la substància blanca cerebral, s’utilitza la ressonància magnètica cranial (RMI) o la tomografia axial computada (TAC). La dificultat per diagnosticar SEGA rau a poder-los diferenciar dels SEN, ja que tots dos estan localitzats a la regió subependimàtica i, histopatològicament, són indistingibles. Actualment, el diagnòstic de SEGA es basa en els criteris radiològics lligats a criteris clínics (hidrocefàlia o augment de la pressió intracranial). El seguiment del pacient és crucial en les etapes inicials de la malaltia en què la grandària de la lesió no és suficientment gran per al diagnòstic diferencial. Ouyang et al. 2013⁵ proposa fer el diagnòstic de SEGA basant-se en els criteris radiològics (lesió notable observada per TAC i/o RMI al voltant del *foramen* de Monro) combinats amb els criteris proposats per Cuccia et al. 2003¹⁰ (presència d’hidrocefàlia, lesions amb un diàmetre ≥ 10 mm, nou dèficit neurològic focal atribuïble al tumor, i/o símptomes d’hipertensió intracranial)⁵. Tant el consens europeu¹¹ com un panel d’experts espanyol¹² coincideixen que el punt clau en el diagnòstic del SEGA en pacients amb CET és la documentació del creixement del tumor.

Tractament actual de la malaltia

El tractament del CET es dirigeix al maneig de les manifestacions neurològiques i sistèmiques de la malaltia, que inclou: convulsions epilèptiques, trastorns neuropsiquiàtrics

associats al CET, tumors cerebrals, lesions a la pell, malaltia renal, malaltia pulmonar, afectació cardíaca i un major risc de tumors malignes.

Les opcions actuals de tractament del SEGA en pacients amb CET inclouen la resecció quirúrgica, la cirurgia amb bisturí de raigs gamma i la farmacoteràpia amb inhibidors de l'mTOR^{11,13-15}.

Actualment, la resecció quirúrgica es considera el tractament d'elecció del SEGA per als pacients amb tumors en creixement i simptomàtics¹¹. Tot i que hi ha controvèrsia sobre el moment més adequat per fer la cirurgia, alguns estudis retrospectius i l'experiència clínica suggereixen que la cirurgia precoç (per exemple, en una petita però creixent SEGA asimptomàtica) té una taxa d'èxit major i menys efectes adversos que la cirurgia del SEGA més avançat, que ha progressat fins causar símptomes o la hidrocefàlia^{1,16,17}.

La cirurgia, fins i tot quan té èxit, pot donar lloc a un risc significatiu de complicacions peri- i postoperatòries, incloent-hi meningitis, hematomes, hemiparèsia, adherències i resecció incompleta (la qual condueix a la recurrència del tumor i requereix procediments quirúrgics addicionals). Tot i que la taxa de mortalitat perioperatòria del SEGA és baixa i s'observa entre un 0% i 10,5%⁵, la morbiditat postoperatòria és important entre un 20% i un 50%^{14,23}. La mortalitat postquirúrgica s'ha atribuït a la hidrocefàlia aguda, la infecció i el creixement del tumor¹⁴. Tanmateix, un estudi recent ha observat que la cirurgia del SEGA s'associa amb un risc major en individus amb SEGA bilaterals, tumors majors de 2 cm, i en els nens menors de 3 anys d'edat¹⁸.

La cirurgia amb bisturí de raigs gamma actualment no està recomanada per al tractament del SEGA a causa de la incertesa respecte a la seva eficàcia i a la falta de dades de seguretat. El seu ús és limitat.

D'altra banda, el SEGA pot, en alguns casos, arribar a ser no operable a causa de la seva ubicació (per exemple, a la regió de l'hipotàlem o la glàndula pineal, lesions bilaterals del fòrnix), la presència d'edema peritumoral, la invasió al teixit normal circumdant del cervell, quan la resecció quirúrgica completa és poc probable, quan l'anestèsia o cirurgia en general està contraindicada¹¹.

Així, com a alternativa terapèutica farmacològica per als pacients en què la resecció quirúrgica està contraindicada hi ha els inhibidors d'mTOR. La proteïna-cinasa mTOR està implicada en múltiples funcions, entre les quals la regulació del creixement, proliferació i mort cel·lular. Els inhibidors mTOR tenen efectes immunosupressors, antiproliferatius (entre aquests antifibròtics) i antineoplàstics. El primer inhibidor mTOR descrit va ser la rapamicina (sirolimús). Posteriorment s'han desenvolupat altres inhibidors de la via mTOR que inclouen l'everolimús i el temsirolimús. Durant els últims anys s'han realitzat estudis d'eficàcia dels inhibidors mTOR en pacients amb CET. Sirolimús i everolimús han demostrat en diversos estudis la reducció del SEGA en aquests pacients⁵. Actualment, l'únic tractament autoritzat per al tractament del SEGA en pacients amb CET és l'everolimús (Votubia®).

A continuació, en aquest informe, s'avalua l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència de Votubia® en el tractament d'aquests pacients.

ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

Mecanisme d'acció

L'everolimús (Votubia®) és un inhibidor selectiu de la proteïna-cinasa mTOR. Everolimús s'uneix a la proteïna intracel·lular FKBP-12, formant un complex que inhibeix l'activitat de l'mTORC1. La inhibició de la via de senyalització mTORC1 interfereix amb la traducció i la síntesi de proteïnes implicades en el cicle cel·lular, l'angiògenesis i la glucòlisi.

Indicació

El producte **Votubia®** (everolimús) és un medicament orfe i està aprovat per l'EMA per a les indicacions següents¹⁹:

1. Angiomiolipoma renal associat al CET

Votubia està indicat per al tractament de pacients adults amb angiomiolipoma renal associat al CET que presenten risc de complicacions (basat en factors com la grandària del tumor o la presència d'aneurisma, o la presència de tumors múltiples o bilaterals) però que no requereixen cirurgia immediata.

2. Astrocitoma subependimàtic de cèl·lules gegants (SEGA) associat al CET

Votubia està indicat per al tractament de pacients amb astrocitoma subependimàtic de cèl·lules gegants (SEGA) associat al CET que requereixen intervenció terapèutica però no són susceptibles de cirurgia.

El principi actiu everolimús està comercialitzat pel mateix laboratori (Novartis) amb el nom comercial de Certican® i Afinitor®, per prevenir el rebuig d'òrgans després d'un trasplantament hepàtic, renal o cardíac al·logènic i per al tractament de pacients amb càncer avançat de cèl·lules renals, els tumors neuroendocrins avançats i el càncer de mama metastàtic, respectivament.

Posologia, forma de preparació i administració

Everolimús s'administra per via oral una vegada al dia, amb o sense menjar. Els comprimits s'han d'empassar sencers, amb un got d'aigua. Els comprimits no s'han de mastegar ni triturar. Per a pacients que no poden empassar els comprimits, es poden dissoldre completament en un got amb aproximadament 30 ml d'aigua¹⁹.

La dosi d'everolimús per al tractament de SEGA associat al CET és individualitzada, en funció de l'àrea de superfície corporal (ASC) utilitzant la fórmula de Dubois, on el pes (P) està en kg i l'alçada (A) en cm¹¹⁹:

$$ASC = (P^{0,425} \times A^{0,725}) \times 0,007184$$

La dosi d'inici recomanada de Votubia® per al tractament de pacients amb SEGA és de 4,5 mg/m². Les dosis han de titular-se per assolir concentracions vall de 5 a 15 ng/ml. Es pot augmentar la dosi per assolir una concentració vall superior dins del rang diana per obtenir una eficàcia òptima, en funció de la tolerabilitat. Les concentracions vall d'everolimús en sang total s'han de mesurar aproximadament dues setmanes després de l'inici del tractament¹⁹.

Per aconseguir l'efecte terapèutic òptim es requereix un acurat ajust de la dosi. Les dosis tolerables i efectives varien entre pacients¹⁹.

El tractament antiepilèptic concomitant pot afectar el metabolisme de l'everolimús i pot contribuir a aquesta variabilitat¹⁹.

AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

Assaigs clínics disponibles

Es disposa d'un assaig clínic pivotal de fase III (EXIST-1) ²⁰ i un assaig obert de fase I/II ^{21,22}.

Estudi pivotal EXIST-1

L'estudi EXIST-1 (M2301) és un assaig clínic de fase III, aleatoritzat, multicèntric, amb cegament doble, que compara everolimús amb placebo per al tractament del SEGA en pacients amb CET. L'estudi està separat en tres fases de tractament:

1. **Fase de tractament principal:** inclou el període des de l'aleatorització del primer pacient fins que l'últim pacient aleatoritzat sigui tractat amb everolimús o placebo durant sis mesos. Aquesta fase es va dividir en:
 - I. Període de tractament cegament doble.
 - II. Període de tractament obert: als pacients del grup placebo que van experimentar progressió del SEGA (per revisió radiològica central o progressió inequívoca d'acord amb l'equip investigador) durant la fase de tractament cegament doble, se'ls va oferir la possibilitat de ser tractats de manera oberta amb everolimús.
2. **Fase d'extensió:** un cop demostrada la superioritat del tractament amb everolimús en la fase de tractament principal es comença amb la fase d'extensió.
3. **Període de seguiment:** tots els pacients tenien prevista una visita de seguiment als vint-i-vuit dies després de l'última dosi de tractament (everolimús o placebo) per avaluar els efectes adversos i els efectes adversos greus que poden ser derivats de la discontinuació del tractament. El període de seguiment es realitza tant en els pacients de la fase de tractament principal com en els de la fase d'extensió.

A la **Taula 2** es descriuen les característiques principals de l'estudi i els resultats principals d'eficàcia publicats fins al moment, corresponents a la fase de tractament principal de l'estudi ja finalitzada (a data de 2 de març de 2011). El 13 de maig de 2011 el comitè de direcció de l'estudi va recomanar començar la fase d'extensió i que tots els pacients tractats amb placebo fossin tractats amb everolimús de manera oberta.

Taula 2. EXIST-1

Referència: Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, 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):125-32²⁰.

-Nre. de pacients: 117

-Objectiu: eficàcia i seguretat d'everolimús en el tractament del SEGA en pacients amb CET.

-Disseny: estudi de fase III, aleatoritzat (ràtio 2:1, estratificat per tractament amb inductors enzimàtics), cegament doble, comparatiu amb placebo i multicèntric.

-Tractament grup actiu i tractament grup de comparació:

Intervenció: everolimús. Dosi inicial: 4,5 mg/m²/dia. Ajust de dosi segons toxicitat i concentracions del fàrmac en sang (2-15 ng/ml).

Control: placebo.

-Criteris d'inclusió:

1. Pacients amb CET (0-65 anys d'edat).
2. Almenys 1 SEGA ≥1 cm de diàmetre determinat per ressonància magnètica nuclear (RMN).
3. SEGA en creixement (increment d'un 25% del volum del SEGA en el moment d'aleatorització comparat amb anteriors RMN)
4. Lesió nova ≥1 cm de diàmetre.
5. Hidrocefàlia nova o empitjorada.

-Criteris d'exclusió:

Pacients inestables que probablement, segons l'opinió del metge, seran tributaris a resecció quirúrgica del SEGA amb

hidrocefàlia crítica o hèrnia cerebral imminent.

Tractament previ amb fàrmacs antiproliferatius.

-Duració de l'estudi: 6 mesos.

-Tipus d'anàlisi: ITT (avaluació per un comitè independent).

-Pèrdues: 11 (9,4%); 8 del grup placebo i 3 del grup everolimús.

-Característiques basals dels pacients inclosos:

Característiques d'interès	Everolimús (N=78)	Placebo (N=39)
Edat (mitjana (DE))	10,1 (5,9)	10,3 (7,3)
Sexe masculí; N (%)	49 (62,8)	18 (46,2)
Pacients amb 1 lesió diana SEGA; N (%)	40 (51,3)	25 (64,1)
Pacients amb 2 lesions diana SEGA; N (%)	34 (43,6)	14 (35,9)
Hidrocefàlia; N (%)	8 (10,3)	0
Cirurgia prèvia del SEGA; N (%)	6 (7,7)	2 (5,1)
Ús concomitant d'inductors enzimàtics antiepilèptics; N (%)	15 (19,2)	7 (17,9)

Resultats

Variable avaluada en l'estudi	Everolimús (78)	Placebo (39)	Diferència de la taxa de resposta (IC 95%)	P-value	Observacions
Variable principal					
Taxa de resposta del SEGA (% de pacients amb millor resposta global)* (per ITT); N (%)	27 (35%)	0	34,6 (15,10-52,37)	p<0,0001	
Variabls secundàries principals					
Canvi absolut de la freqüència diària de convulsions [#] en la setmana 24 respecte als valors basals (monitoratge de 24 hores)	-1,24 (DE:6,116)	-0,24 (DE:5,702)	-	P=0,2004	
Temps fins a la progressió del SEGA	n.a	n.a	n.a	n.a	
Taxa lliure de progressió del SEGA als sis mesos	100%	85,7%		P=0,0002	
Taxa de resposta de lesions cutànies	41,7%	10,5%	-	P=0,0004	

IC: interval de confiança; ITT: anàlisi per intenció de tractar; PP: anàlisi per protocol; SEGA: astrocitoma subependimàtic de cèl·lules gegants; n.a.: no avaluable

* Taxa de resposta: proporció de pacients amb resposta tumoral, definida com la reducció en el volum total de les lesions diana >50% respecte al valor basal, en absència d'empitjorament o aparició de noves lesions ≥1 cm de diàmetre o hidrocefàlia empitjorada o nova. La taxa de resposta va ser mesurada de manera independent per revisió radiològica central. La confirmació de la resposta es va mesurar en un període d'almenys 8 setmanes.

[#] Esdeveniments epilèptiformes.

Dels 117 pacients que varen entrar a l'estudi, 78 van ser aleatoritzats al grup d'everolimús i 39 al grup placebo. La mediana de l'edat dels pacients va ser d'uns 9,5 anys (0,8-26,6). Les dades demogràfiques i les característiques clíniques basals eren comparables entre grups, excepte en la proporció de sexe masculí i hidrocefàlia que era més elevat en el grup everolimús comparat amb placebo (vegeu característiques basals a la Taula 2). Aproximadament, un 7% tenia antecedents de tractament amb cirurgia per SEGA i un 18% dels pacients eren tractats amb agents antiepilèptics simultàniament.

L'empitjorament dels tumors respecte al basal, determinat per cada investigador local, va ser confirmat en un 85% dels pacients per la revisió central (els 17 pacients amb empitjorament del tumor no confirmat per la revisió central es repartien de manera comparable entre els dos grups).

La mediana durada del tractament amb everolimús va ser de 41,9 setmanes, i de 36,1 setmanes en el grup placebo.

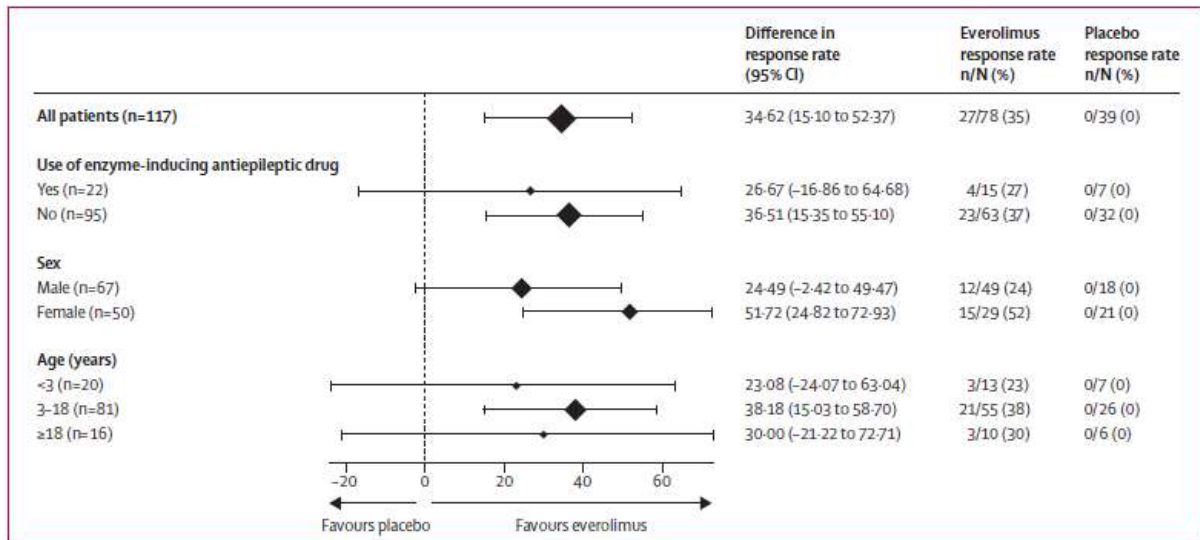
VARIABLE PRINCIPAL

La taxa de resposta del SEGA en els pacients tractats amb everolimús va ser de 34,6% (95%IC: 24,2%-46,2%) enfront de 0% (95%IC: 0%-9%) del grup tractat amb placebo ($p < 0,0001$).

Dels 78 pacients que varen rebre everolimús, 27 (34,6%) varen respondre al tractament, 49 (62,8%) van tenir estabilització del tumor, cap pacient va progressar i 2 (2,6%) no van ser avaluables. En el grup placebo ($n=39$) cap pacient va respondre, 36 (92,3%) van observar estabilització del tumor, i en 3 (7,7%) el tumor va progressar.

Els resultats dels anàlisis de subgrups, a priori, van ser consistents amb l'efecte observat independentment de l'edat, sexe i tractament amb inductors enzimàtics (vegeu Figura 1). Cal destacar la variabilitat de l'efecte observat en el grup de pacients amb tractament amb inductors enzimàtics, nens <3 anys i adults >18 anys. Aquesta variabilitat és probablement deguda a la grandària de la mostra i caldrien més estudis per poder fer conclusions sobre l'eficàcia de l'everolimús en aquests subgrups de pacients. Aquestes anàlisis de subgrups no estaven previstes per protocol i, per tant, no tenen suficient poder estadístic.

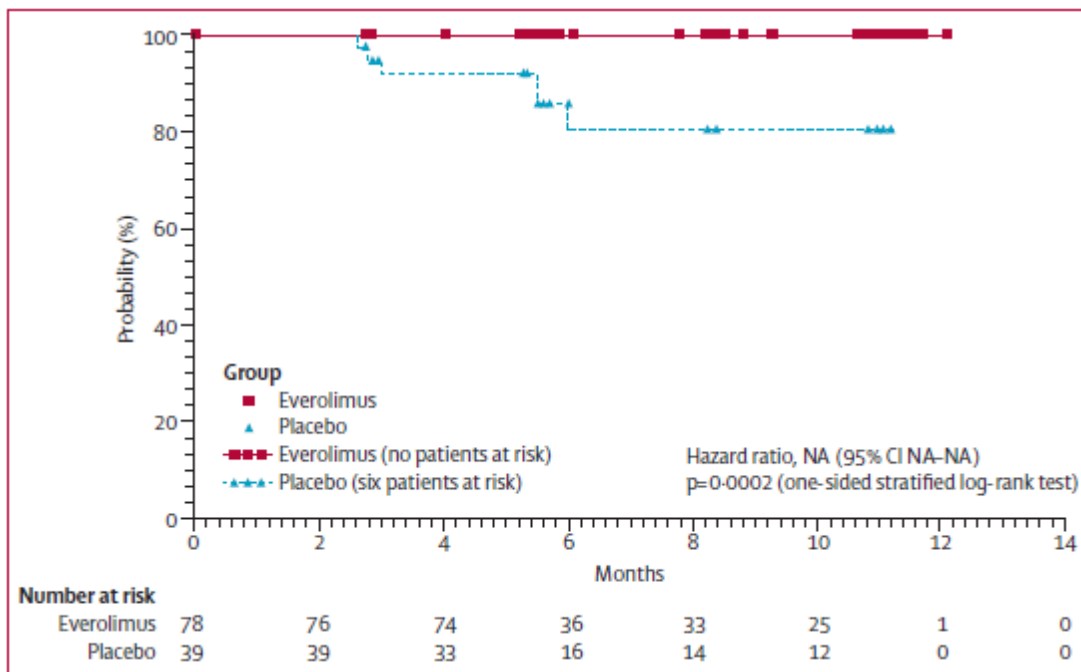
Figura 1. Forest Plot de l'anàlisi de subgrups de la taxa de resposta del SEG en pacients amb CET en funció del tractament concomitant amb inductors enzimàtics antiepilèptics, sexe i edat



VARIABLES SECUNDÀRIES PRINCIPALS

En cap dels dos grups es va aconseguir la mediana de temps fins a la progressió del tumor. No es van observar casos de progressió del SEGA en el grup tractat amb everolímús durant els sis mesos de tractament, i un total de 6 pacients del grup placebo van experimentar progressió del SEGA (15,4%; test log-rank estratificat: $p=0,0002$). La taxa lliure de progressió estimada als sis mesos va ser del 100% al grup d'everolímús i del 85,7% al grup placebo (vegeu Figura 2).

Figura 2. Plot Kaplan-Meier del temps estimat per a la progressió del SEGA en pacients amb CET. Hazard ràtio no es va poder estimar ja que la progressió únicament es va observar al grup placebo



Els 6 pacients del grup placebo que van progressar es van canviar al període de tractament obert amb everolimús, 2 d'aquests pacients van experimentar resposta al tractament i 3 pacients van estabilitzar la progressió del SEGA. Tots varen presentar més d'un 40% de reducció del volum de SEGA respecte als valors basals, excepte un pacient que va començar el tractament amb everolimús un dia abans de parar l'estudi.

No es van observar diferències en la variable secundària "Canvi absolut de la freqüència diària de convulsions en la setmana 24 respecte als valors basals". Cal destacar que la majoria dels pacients inclosos no van tenir convulsions epilèptiques basals i per tant la interpretació d'aquests resultat és limitada. La variable secundària "Taxa de resposta de lesions cutànies" va ser estadísticament significativa en comparació de placebo (Taula 1), però tenint en compte la jerarquia de les variables aquest resultat no es pot donar com a vàlid.

Estudi de suport C2485

L'estudi de suport C2485 és un assaig obert de fase I/II amb una única branca de tractament amb everolimús per al tractament del SEGA en pacients amb CET. L'estudi es va realitzar en un únic hospital als Estats Units.

A la **Taula 3** es descriuen les característiques principals de l'estudi i els resultats principals d'eficàcia corresponents a la fase de tractament principal i a la fase d'extensió fins als 36 mesos de tractament.

Taula 3. Estudi de suport C2485

Referències:
-Krueger DA, Care MM, Agricola K, Tudor C, Mays M, Franz DN. Everolimus for Subependymal Giant-Cell Astrocytomas in Tuberous Sclerosis. NEJM 2010; 363:1801-11.²¹
-Krueger DA, Care MM, Agricola K, Tudor C, Mays M, Franz DN. Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. Neurology;2013;80(6):574-80.²²

-Nre. de pacients: 28.

-Disseny: prospectiu, obert, amb una única branca, fase I/II, unicèntric.

-Duració: 36 mesos (6 mesos d'assaig amb estudi d'extensió).

-Tractament: everolimús 3,0 mg/m²/24 h v.o. (titulació fins aconseguir 5-15 ng/ml de concentració sèrica mínima del fàrmac).

-Criteris d'inclusió:

1. Pacients >3 anys.
2. Evidència radiològica de presència de SEGA i un increment en la mida de les lesions en ≥2 ressonàncies magnètiques.
3. Funció renal adequada (creatinina <1,5 mg/dl).
4. Diagnòstic d'esclerosi tuberosa (segons els criteris modificats de Gómez o test genètic positiu).

-Criteris d'exclusió:

1. No s'exclouen els pacients amb epilèpsia no controlada.
2. Anormalitat hematològiques o hepàtiques.
3. Requeriment continu d'oxigen.
4. Embolització d'angiomiolipoma en el primer mes després de l'inici d'everolimús; qualsevol altra cirurgia recent en dos mesos.
5. Recuperació inadequada de toxicitats agudes de teràpies prèvies.
6. Evidència d'herniació imminent o dèficit neurològic focal relacionat amb l'astrocitoma.

-Pèrdues: 3 (10,7%), 2 causades per freqüència de les visites de l'estudi i altra per mala adherència al tractament.

-Tipus d'anàlisi: ITT.

Resultats fase de tractament principal				
Variables	Mesura basal Mitjana (Desv. est.)	Mesura als sis mesos	Reducció des del volum basal	P
Variable principal*				
Canvi del volum de lesions primàries del SEGA (cm ³). (determinat per ressonància magnètica a l'inici, als tres i sis mesos de tractament)	2,45 (2,813)	1,33 (1,497); n=27	1,15 (1,42)	<0,001 (95% IC per la mediana: 0,4-1.42)
% de pacients amb una reducció > 30% del volum tumoral. N (%)	-	78% (N=21)	-	-
% pacients amb reducció volum tumoral >50%*	-	33% (N= 9)	-	-
Variables secundàries				
Freqüència de convulsions diàries, clíniques i subclíniques (monitoratge de 24 hores)	6.30	2.75	-2,62	0,02
Qualitat de vida global (qüestionari QOLCE)	57,82 (SD=13,956)	62,08 (SD=14,184)	-	-
Millora dels angiofibromes facials	n.d.	86,7%		
Avaluacions neuropsicològiques	Sense canvis	Sense canvis		

Resultats fase d'extensió¹⁹: Variable principal: Canvi del volum de lesions primàries del SEGA (cm³).

	Baseline (n = 28)	Month 3 (n = 26)	Month 6 (n = 27)	Month 12 (n = 26)	Month 18 (n = 26)	Month 24 (n = 24)	Month 30 (n = 17)	Month 36 (n = 9)
SEGA volume								
Mean, cm ³	2.45	1.47	1.33	1.28	1.28	1.19	1.49	1.17
Median, cm ³	1.74	0.84	0.93	0.84	0.81	0.94	1.05	0.97
Range, cm ³	0.49 to 14.23	0.25 to 8.32	0.31 to 7.98	0.29 to 8.18	0.33 to 5.30	0.20 to 4.63	0.40 to 6.27	0.39 to 2.70
Reduction from baseline								
Mean, cm ³		1.08	1.19	1.07	1.25	1.25	1.47	1.73
Median, cm ³		0.63	0.83	0.85	0.69	0.71	1.04	1.34
Range, cm ³		-0.12 to 5.91	0.06 to 6.25	0.02 to 6.05	-0.24 to 9.03	-0.55 to 9.60	-0.78 to 7.96	0.15 to 4.75
Reduction, %								
≥50%		10 (38.5)	9 (33.3)	9 (34.6)	11 (42.3)	12 (50.0)	7 (41.2)	5 (55.6)
≥30%		17 (60.4)	21 (77.8)	20 (76.9)	18 (69.2)	19 (79.2)	11 (64.7)	7 (77.8)
≥0%		25 (89.3)	27 (100.0)	26 (100.0)	24 (92.3)	23 (95.8)	15 (88.2)	9 (100.0)
No change		0	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Tumor growth, n (%)		1 (3.8)	0	0	1 (3.8)	1 (4.2)	2 (11.8)	0

QOLCE: *Quality-of-Life in Childhood Epilepsy*.

* Resultats mesurats pel comitè independent.

L'estudi consta d'una fase de tractament principal de sis mesos de durada i una fase d'extensió²². A l'estudi C2485 es van incloure un total de 28 pacients amb una mediana d'edat d'11 anys (rang 3-14 anys). Un 54% dels pacients tenien una lesió SEGA i la resta tenien una segona lesió. Un 14% dels pacients van estar prèviament sotmesos a resecció quirúrgica parcial o a tractament amb bisturí de raigs gamma. Un 21% dels pacients inclosos tenien hidrocefàlia. Durant els primers sis mesos de tractament 1 pacient va discontinuar el tractament per mala adherència; en la fase d'extensió, 2 pacients varen discontinuar el tractament a causa de l'elevada freqüència de visites durant l'estudi.

La mediana de tractament de l'estudi va ser de 34,2 mesos.

VARIABLE PRINCIPAL

Als sis mesos de tractament es va observar una reducció de $\geq 30\%$ del volum del SEGA respecte al valor basal en un 77,8% dels pacients tractats; i en un 33,3% dels pacients es va observar una reducció de $\geq 50\%$.

Els resultats d'eficàcia observats a la fase d'extensió de l'estudi confirmen que la resposta al tractament es manté a llarg termini. Concretament, s'observa una reducció de $\geq 50\%$ del volum del SEGA respecte al valor basal en un 34,6% dels pacients tractats durant un any, 50% durant dos anys i 55,6% durant quasi tres anys de tractament.

Un total de 3 pacients varen progressar durant l'estudi de suport. Un pacient va progressar durant els primers sis mesos i 2 pacients, durant la fase d'extensió. No obstant això, no varen discontinuar el tractament a causa del benefici clínic global obtingut. En avaluacions radiològiques posteriors es va observar una disminució o estabilització dels tumors. D'altra banda, 1 pacient va parar el tractament per millora clínica ($>75\%$ de reducció del volum del SEGA), però als 4,5 mesos es va tornar a tractar pel creixement del SEGA.

VARIABLES SECUNDÀRIES

Aquest estudi també va observar una millora dels angiofibromes facials. D'un total de 9 pacients: 7 varen observar millora als divuit mesos de tractament, 8 als vint-i-quatre mesos i 9 als trenta mesos⁴. No obstant això, aquestes comparacions es varen fer respecte a la visita prèvia i no als valors basals, i no van ser avaluats pel mateix investigador. Segons el protocol inicial, la resposta dels angiofibromes facials s'havia d'avaluar pel mateix metge a cada visita i en comparació dels valors basals.

El percentatge de pacients que varen reportar absència de convulsions epilèptiques des de l'última visita (o més de sis mesos des de l'última convulsió basal) es va incrementar d'un 38,5% (10/26) valors basals a un 65,2% (15/23) als vint-i-quatre mesos.

No es van observar diferències clínicament rellevants en la qualitat de vida dels pacients, segons la puntuació del formulari de qualitat de vida (escala del 0-100) QOLCE (*Quality Of Life in Childhood Epilepsy*).

Avaluació de la validesa i utilitat pràctica dels resultats

Estudi pivotal EXIST-1

A partir dels instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) per avaluar la qualitat metodològica dels estudis, es considera que l'estudi pivotal és de bona qualitat amb un risc de biaix baix i un nivell d'evidència 1+.

Aspectes rellevants que cal tenir en compte per valorar la qualitat de l'estudi i l'aplicabilitat dels resultats:

- Es descriu una aleatorització computada amb una ràtio d'assignació 2:1 estratificada per tractament amb inductors enzimàtics. Tant els investigadors com els pacients eren cegats al tractament.

- El seguiment de l'estudi va ser de trenta-vuit setmanes i es descriu correctament amb un 9,4% de pèrdues (11 pacients: 8 pacients del grup placebo i 3 del grup everolimús). Les dades demogràfiques i les característiques clíniques basals eren comparables entre grups, exceptuant una major proporció d'homes i d'hidrocefàlia en el grup d'everolimús comparat amb el grup placebo. Un 8% dels pacients varen ser intervinguts quirúrgicament abans de l'estudi. Es desconeix les implicacions d'aquesta característica ja que no es va fer cap anàlisi de subgrup per avaluar-ho.
- El seguiment de l'estudi es considera insuficient tenint en compte que es tracta d'un tractament crònic d'un tumor que recidiva freqüentment.
- L'anàlisi principal d'eficàcia és una anàlisi per intenció de tractar (ITT) prevista per protocol. La variable principal d'eficàcia, taxa de resposta del SEGA, és una variable subrogada. No s'ha trobat cap estudi que relacioni la taxa de resposta del SEGA amb una variable final d'eficàcia com una millora de la qualitat de vida o de la supervivència. A l'estudi pivotal no hi ha dades de variables finals com la qualitat de vida d'aquest pacients.
- A l'estudi no es varen observar diferències en la incidència de crisis convulsives, una de les principals complicacions d'aquests malalts.
- No es va fer cap anàlisi de subgrups per establir l'efecte de l'everolimús en pacients amb hidrocefàlia, una de les complicacions més freqüents d'aquesta patologia. A l'EPAR es descriu que aquests pacients varen experimentar una reducció del volum ventricular i no van requerir cap intervenció quirúrgica. D'altra banda, el percentatge d'hidrocefàlia a l'inici de l'estudi va ser d'un 10%, que és menor a la taxa d'hidrocefàlia del 40% descrita en altres estudis amb aquesta població¹².

Estudi de suport C2485

Es tracta d'un estudi obert no comparatiu. La falta de comparador i aleatorització limita la interpretació dels resultats.

Tot i que sembla que l'estudi demostra que el fàrmac redueix el volum del SEGA, el seu disseny no permet assegurar-ne l'extrapolació a la pràctica clínica. Els resultats de la fase d'extensió confirmen els beneficis clínics a llarg termini en la variable principal observats a l'estudi¹⁹.

Cal destacar que a l'estudi no es van observar diferències significatives en la qualitat de vida percebuda dels pacients (considerada una variable clínicament rellevant).

És un estudi de qualitat baixa amb un risc elevat de biaix.

Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions per al tractament del CET

No s'ha trobat cap guia de pràctica clínica per al maneig de pacients amb CET. Recentment, s'han publicat tres documents de consens sobre el tractament del SEGA secundari al CET: unes recomanacions publicades pel *International Tuberous Sclerosis Complex Consensus*

Conference el 2012²³, un consens europeu¹¹ publicat el 2013 i unes recomanacions d'un panel d'experts espanyols també publicades el 2013¹².

A la Taula 4 es resumeixen les recomanacions per al tractament del SEGA en pacients amb CET: quirúrgic i/o amb inhibidors mTOR.

Taula 4. Recomanacions del tractament del SEGA en pacients amb CET basades en el consens d'experts clínics

	Consens internacional (Krueger DA et al. 2012 ²⁰)	Consens europeu (Józwiak S et al. 2013 ¹¹)	Recomanacions panel d'experts espanyol ²⁶ (Rovira A et al. 2013)
Resecció quirúrgica	SEGA agut simptomàtic SEGA asimptomàtic en creixement.	SEGA simptomàtic. SEGA asimptomàtic en creixement o amb dilatació ventricular.	SEGA en creixement o en casos amb hidrocefàlia obstructiva o simptomatologia clínica.
Inhibidors mTOR (everolimús)	SEGA asimptomàtic en creixement.	SEGA que requereix intervenció quirúrgica però aquesta està contraindicada per: -Contraindicació a l'anestèsia o cirurgia en general; -Quan la resecció completa és poc probable; -En casos amb lesions bilaterals del fòrnix (amb majors complicacions de la cirurgia).	Pacients ≥ 3 anys d'edat amb CET: -Amb SEGA asimptomàtics, que no han presentat creixement tumoral en la vigilància de la neuroimatge, en absència d'hidrocefàlia obstructiva o papil·ledema; o per als pacients que es presenten amb SEGA creixents asimptomàtics que no són elegibles per a la cirurgia. -Amb SEGA simptomàtics quan la cirurgia està contraindicada o quan és poc probable la resecció total. -Amb lesions recurrents, en què l'anatomia distorsionada i la cicatrització postoperatòria augmenta notablement la morbiditat-mortalitat quirúrgica.

Avaluacions prèvies del fàrmac per organismes independents

Haute Autorité de Santé (HAS) ²⁴: segons l'informe d'avaluació de l'everolimús elaborat per l'HAS l'any 2012, l'everolimús s'ha de reservar per a la preparació de l'estratègia quirúrgica per tal de fer-la més simple i més completa en alguns casos avançats de SEGA. Tenint en compte que la cirurgia és curativa i que l'everolimús és un tractament pal·liatiu, es considera que l'everolimús és un tractament temporal per a la preparació de la cirurgia i no una alternativa a aquesta. Es va considerar que everolimús en aquesta indicació té un benefici mèdic important i també una millora en el benefici real important. El Comitè recomana la inclusió en la llista de medicaments reemborsables per l'Assegurança Nacional de Salut i en la llista de medicaments aprovats per a ús hospitalari i diversos serveis públics en la indicació de l'autorització de comercialització.

AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

Les dades de seguretat s'extreuen de l'informe EPAR⁴ i de les publicacions de l'estudi pivotat EXIST-1²⁰ i l'estudi de suport C2485^{21,22}

Els efectes adversos (EA) més freqüents observats a tots dos estudis (EXIST-1 i C2485) en el grup tractat amb everolimús varen ser: estomatitis, úlceres orals, pruí, acne, citopènia i infecció⁴. La citopènia més comuna va ser la neutropènia. A tots dos estudis es van observar: citopènia de gravetat 3 i 4, i un increment de la incidència d'hemorràgies.

A l'estudi pivotat un 96,2% dels pacient tractats amb everolimús varen experimentar EA en comparació d'un 89,7% del grup placebo. Els EA més freqüents varen ser: úlceres orals, estomatitis, convulsions i pirèxia (vegeu Taula 5).

Taula 5. Efectes adversos per qualsevol causa en més del 10% dels pacient tractats amb everolimús de l'estudi pivotat (EXIST-1)

	Everolimús N= 78		Placebo N=39	
	Tots els graus	Graus 3 o 4	Tots els graus	Graus 3 o 4
Qualsevol EA	75 (96%)	26 (33%) ⁺	35 (90%)	9 (23%) [#]
Úlceres orals	25 (32%)	1 (1%)*	2 (5%)	0
Estomatitis	24 (31%)	6 (8%)*	8 (21%)	1 (3%)*
Convulsions	18 (23%)	4 (5%)*	10 (26%)	2 (5%)*
Pirèxia	17 (22%)	5 (6%)*	6 (15%)	0
Nasofaringitis	14 (18%)	0	9 (23%)	0
Vòmits	13 (17%)	1 (1%)*	5 (13%)	0
Infecció tracte respiratori superior	12 (15%)	1 (1%)*	7 (18%)	0
Fatiga	11 (14%)	0	1 (3%)	0
Tos	10 (13%)	0	4 (10%)	0
Diarrea	10 (13%)	0	2 (5%)	0
Pruïja	9 (12%)	0	2 (5%)	0
Bronquitis	8 (10%)	3 (4%)*	4 (10%)	1 (3%)*
Otitis mitjana	8 (10%)	1 (1%)*	2 (5%)	1 (3%)*
Faringitis	8 (10%)	0	1 (3%)	0

* Tots grau 3; # Tots grau 3 excepte un grau 4 hiperuricèmia; + Tots grau 3 excepte un grau 4 gastroenteritis

Un 49% (n=38) dels pacients tractats amb everolimús i un 10% (n=4) dels pacients tractats amb placebo van requerir reducció de dosi o interrupció temporal del tractament a causa dels EA experimentats. No obstant això, no es van registrar morts ni abandonaments per EA.

Es va observar amenorrea secundària al tractament amb everolimús en 3 pacients adolescents (>13 anys) en comparació de cap en el grup placebo. Dos casos es van resoldre sense tractament i un cas amb tractament amb progesterona. El Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ha demanat un estudi endocrí de les

concentracions hormonals cada 24 setmanes fins que l'estudi finalitzi per tal d'intentar entendre les implicacions que comporta.

Segons dades de l'EPAR, l'anàlisi de subgrups va indicar una major incidència d'EA al grup tractat amb everolimús en comparació de placebo en el grup d'edat <3 anys. Concretament en faringitis, tos, infecció viral, rinitis, hipercolesterolèmia, dermatitis al·lèrgica, laringitis, disminució del recompte de neutròfils, urticària, dispèpsia, vòmits i estomatitis⁴.

Els EA observats a l'estudi de suport C2485 i la seva fase d'extensió van ser similars als observats a l'estudi pivotal. Els EA més freqüents varen ser infecció respiratòria de les vies altes (85,7%), estomatitis (85,7%), sinusitis (46,4%) i otitis mitjana (35,7%). A l'estudi 3 pacients van discontinuar a causa d'EA potencials, incloent-hi hiperpercinèsia i infecció.

Precaucions, contraindicacions i poblacions especials¹⁹

Contraindicacions

Hipersensibilitat al principi actiu, a altres derivats de la rapamicina (everolimús, tacrolimús, sirolimús) o a algun dels excipients.

Poblacions especials

- Insuficiència renal: en pacients tractats amb everolimús s'han observat casos d'insuficiència renal (inclou insuficiència renal aguda), alguns amb desenllaç fatal. La funció renal dels pacients ha de controlar-se, especialment els pacients que tenen factors de risc addicionals que poden alterar més la funció renal.
- Insuficiència hepàtica: Votubia® no està recomanat en pacients:
 - amb angiomiolipoma renal associat amb CET i amb insuficiència hepàtica greu concomitant (Child-Pugh C) a menys que el benefici potencial superi el risc.
 - ≥18 anys d'edat amb SEGA i amb insuficiència hepàtica greu concomitant (Child-Pugh C).
 - <18 anys d'edat amb SEGA i amb insuficiència hepàtica greu concomitant (Child-Pugh A, B i C).

Interaccions

L'everolimús és inhibidor del citocrom CYP3A4 i CYP2D6 i existeix risc d'interaccions fàrmac-fàrmac clínicament rellevants (Taula 6).

S'ha d'evitar l'administració conjunta amb inhibidors i inductors de CYP3A4 i/o de la glicoproteïna P (PGP). Si no es pot evitar l'administració conjunta d'un inhibidor o inductor moderat, poden necessitar ajustos de dosi de Votubia®.

El tractament concomitant amb inhibidors potents de CYP3A4 suposa un augment elevat de les concentracions plasmàtiques d'everolimús. En l'actualitat no es disposa de dades suficients per recomanar una dosi en aquesta situació. No es recomana el tractament concomitant de Votubia® i d'inhibidors potents. Els pacients amb SEGA tractats amb

inductors potents de CYP3A4 poden requerir un augment de les dosis de Votubia® per arribar als mateixos nivells plasmàtics que els pacients que no prenen inductors potents.

Cal tenir precaució quan s'administri Votubia® en combinació amb substrats de CYP3A4 administrats per via oral amb un estret marge terapèutic, a causa de la possibilitat d'interaccions entre els fàrmacs. Si s'administra Votubia® amb substrats de CYP3A4 administrats per via oral amb un estret marge terapèutic (per exemple pimozida, terfenadina, astemizol, quinidina o derivats de l'ergotamina), s'ha de controlar el pacient per l'aparició de reaccions adverses descrites en la informació de producte del substrat de CYP3A4, administrat per via oral.

Taula 6. Interaccions de l'everolimús informades a la fitxa tècnica

Principi actiu per interacció	Interacció - Canvi en l'AUC/C _{max} d'everolimús. Proporció mitjana geomètrica (interval observat)	Recomanacions de l'administració conjunta
Inhibidors potents de CYP3A4/PgP		
Ketoconazole	AUC ↑15,3 vegades (interval 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 vegades (interval 2,6-7,0)	No es recomana el tractament concomitant de Votubia® i d'inhibidors potents.
Itraconazole, posaconazole, voriconazole		
Telitromicina, claritromicina	No estudiats. S'espera un augment important en la concentració d'everolimús.	
Nefazodona		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Inhibidors moderats de CYP3A4/PgP		
Eritromicina	AUC ↑4,4 vegades (interval 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0 vegades (interval 0,9-3,5)	Precaució quan no pugui evitar-se l'administració concomitant d'inhibidors moderats de CYP3A4 o de PgP. <i>Per a pacients amb SEGA associat a CET:</i> Si els pacients necessiten l'administració conjunta d'un inhibidor moderat de CYP3A4 o de PgP, reduir la dosi diària aproximadament un 50%. Las concentracions vall d'everolimús hauran d'avaluar-se aproximadament dues setmanes després de l'addició d'un inhibidor moderat de CYP3A4 o PgP.
Imatinib	AUC ↑ 3,7 vegades C _{max} ↑ 2,2 vegades	
Verapamil	AUC ↑3,5 vegades (interval 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 vegades (interval 1,3-3,8)	
Ciclosporina oral	AUC ↑2,7 vegades (interval 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 vegades (interval 1,3-2,6)	
Fluconazole		
Diltiazem	No estudiat. S'espera un augment en l'exposició.	
Dronedarona		
Amprenavir, fosamprenavir		
Suc de pomelo o altres aliments que afecten CYP3A4/PgP	No estudiat. S'espera un augment en l'exposició (efecte varia àmpliament).	
Haurà d'evitar-se la combinació.		
Inductors potents de CYP3A4/PgP		
Rifampicina	AUC ↓63% (interval 0-80%) C _{max} ↓58% (interval 10-70%)	Evitar l'ús conjunt d'inductors potents de CYP3A4. <i>Per a pacients amb SEGA associat a CET:</i> Els pacients tractats amb inductors potents de CYP3A4 poden requerir un augment de la dosi de Votubia per arribar a la mateixa exposició que els pacients que no prenen inductors potents. S'ha d'ajustar la dosi per aconseguir concentracions vall de 5 a 15 ng/ml. Si les concentracions són inferiors a 5 ng/ml, la dosi diària pot augmentar-se 2,5 mg cada dues setmanes, comprovant el nivell vall i avaluant la tolerabilitat abans d'augmentar la dosi.
Corticosteroides (exemple: dexametasona, prednisona, prednisolona)		
Agents antiepilèptics (exemple: carbamazepina, fenobarbital, fenitoïna)	No estudiat. S'espera una disminució en l'exposició.	
Efavirenz, nevirapina		
Herba de Sant Joan (<i>Hypericum perforatum</i>)	No estudiat. S'espera una disminució important en l'exposició.	
		No s'han d'utilitzar els preparats que contenen herba de Sant Joan durant el tractament amb everolimús.

ÀREA ECONÒMICA

Dades d'eficiència

No s'han trobat estudis de cost-efectivitat de l'everolimús en pacients amb SEGA secundari a CET.

Cost del tractament amb Votubia® a Catalunya (impacte pressupostari)

Taula 7. Cost del tractament amb fàrmacs autoritzats i comercialitzats a Espanya per al tractament del SEGA

Principi actiu (nom comercial)	Presentació	PVL unitari de facturació	Posologia recomanada	Cost del tractament diari*	Cost del tractament anual
Everolimús (Votubia®)	VOTUBIA 2,5 mg, 30 comprimits	43,91 €	2,5 mg/dia	43,91 €	16.027,15 €
			5 mg/dia	87,83 €	32.057,95 €
	VOTUBIA 5 mg, 30 comprimits	87,83 €	7,5 mg/dia	131,7 €	48.070,5 €
			10 mg/dia	172,66 €	64.115,9 €

* Preu notificat de facturació del CatSalut PVL+IVA

Les dades de prevalença, incidència del CET i les seves manifestacions clíniques varien de manera considerable en la literatura, fent difícil i poc acurada l'estimació de la població tributària a tractament amb everolimús a Catalunya. La població diana de pacients amb Votubia® es pot estimar a partir de les dades següents:

- Segons les dades Orphanet⁶, la prevalença a Europa del CET en la població general s'estima en 8,8/100.000 habitants, que en la població catalana (7.565.603 habitants) correspon aproximadament a 666 pacients. Tenint en compte que l'Orphanet descriu una prevalença d'entre un 1/100.000 i un 9/100.000, es considera més adient utilitzar la mitjana de les prevalences estimades: 5/100.000. Així s'estima que a Catalunya hi ha uns 378 pacients amb CET.
- Al voltant del 15% (5%-20%) d'aquests són propensos a desenvolupar SEGA; uns 57 pacients (rang: 19-76 pacients).
- Segons els experts, el 20% d'aquests pacients serien tributaris a tractament amb everolimús. Així, la població objectiu de Votubia® (everolimús) a Catalunya, pot estimar-se en uns **12 pacients** amb un cost anual total d'uns 576.846 € (tenint en compte una dosi diària de 7,5 mg, nen d'uns 9 anys d'edat).

DISCUSSIÓ

El CET és una malaltia hereditària rara causada pel creixement de tumors benignes en el cervell i altres òrgans. Les complicacions en els òrgans principals són la font predominant de morbiditat en aquests pacients, i contribueixen a un augment de la mortalitat¹. Concretament, els SEGA són responsables del 25% de la mortalitat atribuïda al CET⁵.

Malgrat l'evolució lenta dels SEGA, aquests tumors han de ser majoritàriament extirpats per prevenir el seu efecte addicional als dèficits funcionals existents de la malaltia. La resecció quirúrgica és el tractament estàndard d'elecció per als pacients amb tumors en creixement i/o tumors que causen hipertensió intracranial o hidrocefàlia obstructiva. No obstant això, la morbiditat postoperatòria és substancial, i la resecció incompleta condueix a la recurrència del tumor que requereix procediments quirúrgics addicionals^{12,25}. Els factors a tenir en compte a l'hora de valorar la cirurgia en els pacients amb SEGA són: l'experiència del cirurgià, l'edat i les comorbiditats dels pacients, l'agressivitat del SEGA i l'absència o presència de múltiples SEGA. El resultat de la cirurgia sol ser bo o excel·lent en les lesions petites i asimptomàtiques, encara que el diagnòstic precoç de SEGA és difícil, ja que el desenvolupament és sovint insidiós, particularment en nens amb discapacitat intel·lectual^{11,12}.

Everolimús ha demostrat ser eficaç en la reducció del tumor en pacients amb CET. No obstant això, tot i la rellevància clínica de la variable principal de l'estudi pivotal no hi ha dades que relacionin els beneficis obtinguts amb una millora de la qualitat de vida o de la supervivència. Pel que fa a l'eficàcia a llarg termini només es disposa dels resultats de la fase d'extensió de l'estudi de suport, els quals indiquen que la resposta al tractament (quant a la reducció del volum del SEGA) es manté a llarg termini (34,2 mesos).

D'altra banda, l'eficàcia de l'everolimús en la variable secundària principal, la reducció de la freqüència de convulsions epilèptiques, no està clara ja que a l'estudi de suport va disminuir amb el tractament però no va disminuir a l'estudi pivotal.

Tenint en compte els efectes adversos observats sembla que l'everolimús és un tractament relativament segur. El perfil de seguretat observat als estudis és similar al ja conegut del fàrmac. S'ha descrit una taxa elevada d'interrupció temporal o reducció de la dosi en pacients tractats amb everolimús, tot i que cap pacient no va abandonar l'estudi a causa dels EA. No es va descriure cap mort a cap dels estudis. Les dades de seguretat a llarg termini publicades van ser similars a les dades de seguretat observades prèviament. S'ha de destacar que a l'anàlisi de subgrups de l'estudi pivotal es va observar major incidència d'EA (sobretot d'infeccions) en nens menors de 3 anys.

El tractament amb everolimús és un tractament pal·liatiu que redueix el volum de SEGA però no és curatiu. La interrupció del tractament amb everolimús en un pacient va donar lloc a la progressió del tumor i per tant s'estima que el tractament d'aquests pacients sigui crònic i pot comportar problemes en la seguretat del pacient. Tot i que a la fase d'extensió de l'estudi

de suport no es va observar cap relació entre les concentracions plasmàtiques vall d'everolimús i la gravetat d'EA específics com les infeccions o l'estomatitis. Una altra limitació a destacar en l'ús d'everolimús és la possible interacció d'aquest amb els tractaments antiepilèptics, ja que una proporció important de pacients tenen convulsions epilèptiques.

A Catalunya, s'estima que uns 12 pacients a l'any es podrien beneficiar del tractament amb everolimús amb un cost anual total (dosi 7,5 mg/dia) d'uns 576.846 €. El cost del tractament s'ha estimat per a un nen d'uns 9-10 anys d'edat considerant les dades de l'estudi pivotal; tanmateix, si es té en compte el diagnòstic precoç de la malaltia, l'edat del pacient al començament del tractament seria menor, reduint-se la dosi i el cost total. Hi ha un percentatge considerable de pacients amb SEGA asimptomàtics i sense creixement que no serien candidats a cap tipus d'intervenció terapèutica (ni quirúrgica ni mèdica).

La dosi d'everolimús és individualitzada i ha de titular-se per assolir concentracions vall de 5 a 15 ng/ml. Les presentacions actualment disponibles de Votubia® són de 2,5 mg i 5 mg. Els ajusts de dosi poden ser poc acurats en nens petits si es tenen en compte aquestes presentacions. També cal comentar la disponibilitat d'altres presentacions d'everolimús comercialitzades per a altres indicacions pel mateix laboratori a dosis més baixes (0,1 mg; 0,25 mg; 0,5 mg; 0,75 mg; 1 mg) i preu menor.

Tot i que el tractament amb everolimús a priori és un tractament crònic, els clínics experts comenten que el tractament es podria discontinuar en pacients majors de 20 anys i amb SEGA estable, ja que normalment l'aparició i desenvolupament del SEGA s'observa aproximadament durant els primers vint anys de vida. Tot i així, són necessaris més estudis sobre la història natural de la malaltia que permetin determinar de manera més precisa el rang d'edat en què la majoria de pacients presenten estabilització del tumor. Tanmateix, no hi ha estudis que determinin l'efecte de la interrupció de l'everolimús en aquest escenari. D'altra banda, a França es considera que l'everolimús és un tractament temporal per a la preparació de la cirurgia i no una alternativa a aquesta, tot i que no hi ha estudis que ho confirmin.

L'everolimús està indicat en el tractament de pacients amb SEGA associat a CET que requereixen intervenció terapèutica però que no són susceptibles a cirurgia. No existeixen criteris explícits que defineixin quin tipus de pacients no són susceptibles a cirurgia i es desconeix si hi ha un subgrup de pacients en què l'everolimús sigui més eficaç i/o eficient. D'altra banda, actualment aquests pacients no tenen alternativa terapèutica autoritzada.

CONCLUSIONS

- Everolimús ha demostrat ser eficaç i segur en la reducció del SEGA en pacients amb CET.
- Sembla que l'eficàcia de l'everolimús es manté a llarg termini (34,2 mesos). Aquestes dades provenen de la fase d'extensió de l'estudi de suport. No hi ha dades que relacionin els beneficis obtinguts, quant a la taxa de resposta del SEGA, amb una millora de la qualitat de vida o de la supervivència.
- L'eficàcia de l'everolimús en la reducció de la freqüència de convulsions epilèptiques (variable secundària principal) no està clara ja que a l'estudi de suport va disminuir amb el tractament però no va disminuir a l'estudi pivotal.
- El perfil de seguretat és similar al ja conegut del fàrmac. S'ha descrit una taxa elevada d'interrupció temporal o reducció de la dosi en pacients tractats amb everolimús, però cap pacient no va abandonar l'estudi a causa dels EA. No es va descriure cap mort a cap dels dos estudis. Les dades de seguretat a llarg termini publicades no van ser diferents a les dades de seguretat observades prèviament.
- La interrupció del tractament amb everolimús en un pacient a l'estudi de suport va donar lloc a la progressió del tumor.
- La dosi d'everolimús és individualitzada i ha de titular-se per assolir concentracions vall de 5 a 15 ng/ml. Les presentacions actualment disponibles de Votubia® permeten ajustos de dosi de mínim 2,5 mg, el que pot ser poc acurat en nens petits.
- El cost anual del tractament amb everolimús és d'uns 48.070,5 € per pacient.
- No existeixen criteris explícits que defineixin quin tipus de pacients no són susceptibles a cirurgia i es desconeix si hi ha un subgrup de pacients en què l'everolimús sigui més eficaç i/o eficient. D'altra banda, actualment els pacients que no són susceptibles a cirurgia no tenen alternativa terapèutica autoritzada.
- La resecció quirúrgica és el tractament estàndard d'elecció per als pacients amb tumors en creixement i/o tumors que causen hipertensió intracranial o hidrocefàlia obstructiva. L'everolimús és una alternativa de tractament per a pacients amb SEGA associat a CET que requereixen intervenció terapèutica però que no són susceptibles a cirurgia, ja que fins ara no tenien alternativa terapèutica.

ANNEX. METODOLOGIA

Avaluació de l'eficàcia i la seguretat

Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

Identificació dels estudis

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica, fins al final de febrer de 2014, en les següents bases de dades bibliogràfiques electròniques i fonts d'informació:

- MEDLINE/PubMed
- Web of Science
- The Cochrane Library
- CRD-Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- CRD-Health Technology Assessment Database (HTA)
- CRD-NHS Economic Evaluation Database (EED)
- NICE Evidence
- TRIPDatabase
- UpToDate
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)
- The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
- National electronic Library for Medicines (NHS NeLM)
- All Wales Strategy Medicines Group
- Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee (PBAC) d'Austràlia
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) de Nova Zelanda
- Scottish Medicines Consortium
- Grupo de Evaluación de Novedades Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GENESIS)

Selecció dels estudis

S'han inclòs els estudis, sense restriccions d'idioma, que complien els criteris següents:

- **Disseny d'estudi:** assaigs clínics pivotals i estudis d'extensió.
- **Tipus de participants:** Pacients amb SEGA associat a CET.
- **Tipus d'intervenció:** everolimús enfront de qualsevol tipus de comparació (placebo o activa).
- No s'han establerts criteris específics d'inclusió quant a les variables de resultat d'interès.

S'han exclòs estudis amb un disseny diferent als mencionats anteriorment, tot i que en el cas de les revisions de la literatura s'han avaluat les seves referències bibliogràfiques.

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums i a text complet. Les discrepàncies s'han resolt per consens.

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats, generant unes taules descriptives de les principals característiques i resultats dels estudis inclosos. En cas que per un estudi s'hagin identificat diverses publicacions associades, totes les dades s'han inclòs en una mateixa taula.

Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Un avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis inclosos a partir dels instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'ha establert a partir de les escales proposades pel mateix grup de treball (vegeu la Taula).

Taula. Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nivells d'evidència	
1++	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics d'alta qualitat amb molt poc risc de biaix
1+	Metanàlisis ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics ben realitzats amb poc risc de biaix
1-	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics amb alt risc de biaix
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb baix risc de biaix i amb una moderada probabilitat d'establir una relació causal
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal
3	Estudis no analítics, com ara informes de casos i sèries de casos
4	Opinió d'experts

BIBLIOGRAFIA

1. Owens J, Bopdenteiner JB. Tuberous sclerosis complex: Genetics, clinical features, diagnosis and management. In: Rose BD, editors. UpToDate. Waltham, MA (US); 2015 [citad maig 2015]. Disponible a: www.uptodate.com/contents/tuberous-sclerosis-complex-genetics-clinical-features-and-diagnosis
2. Guerrero-Fernández J. Complejo de esclerosis tuberosa [article a Internet]. Madrid: Web PEDIátrica; 2012 [citad maig 2015]. Disponible a: http://webpediatria.com/casosped/pdf/116_esclerosis_tuberosa.pdf
3. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. Lancet. 2008;372(9639):657-68.
4. Votubia (Everolimus) [pàgina a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2013 [citad maig 2015]. Disponible a: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002311/human_med_001484.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
5. Ouyang T, Zhang N, Benjamin T, Wang L, Jiao J, Zhao Y, et al. Subependymal giant cell astrocytoma: current concepts, management, and future directions. Childs Nerv Syst. 2014;30(4):561-70.
6. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos [monografía a Internet]. França: Orphanet; 2014 [citad maig 2015]. Disponible a: www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_prevalencia_decreciente_o_casos.pdf
7. de Ribaupierre S, Dorfmueller G, Bulteau C, Fohlen M, Pinard JM, Chiron C, et al. Subependymal giant-cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease: when should we operate? Neurosurgery. 2007;60(1):83-9.
8. Skalicky AM, Rentz AM, Liu Z, Wheless JW, Pelletier CL, Dunn DW, et al. The burden of subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex: results of a patient and caregiver survey. J Child Neurol. 2015;30(5):563-9.
9. Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol. 2013;49(4):243-54.
10. Cuccia V, Zuccaro G, Sosa F, Monges J, Lubienieký F, Taratuto AL. Subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. Childs Nerv Syst. 2003;19(4):232-43.
11. Józwik S, Nabbout R, Curatolo P; participants of the TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. Eur J Paediatr Neurol. 2013;17(4):348-52.
12. Rovira A, Ruiz-Falco ML, Garcia-Esparza E, Lopez-Laso E, Macaya A, Malaga I, et al. Recommendations for the radiological diagnosis and follow-up of neuropathological abnormalities associated with tuberous sclerosis complex. J Neurooncol. 2014;118(2):205-23.
13. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría [pàgina a Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría (AEP); 2013 [citad maig 2015]. Disponible a: <http://www.aeped.es/protocolos>
14. Beaumont TL, Limbrick DD, Smyth MD. Advances in the management of subependymal giant cell astrocytoma. Childs Nerv Syst. 2012;28(7):963-8.

15. Campen CJ, Porter BE. Subependymal Giant Cell Astrocytoma (SEGA) Treatment Update. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13(4):380-5.
16. de Ribaupierre S, Dorfmueller G, Bulteau C, Fohlen M, Pinard JM, Chiron C, et al. Subependymal giant-cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease: when should we operate? *Neurosurgery*. 2007;60(1):83-9.
17. Berhouma M. Management of subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex: the neurosurgeon's perspective. *World J Pediatr*. 2010;6(2):103-10.
18. Kotulska K, Borkowska J, Roszkowski M, Mandera M, Daszkiewicz P, Drabik K, et al. Surgical treatment of subependymal giant cell astrocytoma in tuberous sclerosis complex patients. *Pediatr Neurol*. 2014;50(4):307-12.
19. Ficha técnica Votubia (Everolimus) [página a Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2013 [citad maig 2015]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002311/WC500112238.pdf
20. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, 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;381(9861):125-32.
21. Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1801-11.
22. Krueger DA, Tillmea J, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C. Everolimus showed long-term efficacy and safety in the extension phase of a prospective, open-label phase I-II study of patients with subependymal giant-cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol*. 2011;70:S112.
23. Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):255-65.
24. Progrès thérapeutique important dans l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville lorsqu'il n'est pas immédiatement éligible à une résection chirurgicale [monografia a Internet]. França: Haute Autorité Sante (HAS); 2012 [citad maig 2015]. Disponible a: www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/votubia_04012012_synthese_ct11628.pdf
25. Levine NB, Collins J, Franz DN, Crone KR. Gradual formation of an operative corridor by balloon dilation for resection of subependymal giant cell astrocytomas in children with tuberous sclerosis: specialized minimal access technique of balloon dilation. *Minim Invasive Neurosurg*. 2006;49(5):317-20.



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu