



Rekomendacja nr 117/2013

z dnia 9 września 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib) 200 mg, 30 tabl.; Votrient (pazopanib) 200 mg, 90 tabl.; Votrient (pazopanib) 400 mg, 30 tabl.; Votrient (pazopanib) 400 mg, 60 tabl. we wskazaniu wynikającym ze złożonych wniosków refundacyjnych i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: leczenie mięsaków tkanek miękkich.

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib) 200 mg, 30 tabl. EAN 5909990764877; Votrient (pazopanib) 200 mg, 90 tabl. EAN 5909990764884; Votrient (pazopanib) 400 mg, 30 tabl. EAN 5909990764891; Votrient (pazopanib) 400 mg, 60 tabl. EAN 5909990764907 we wskazaniu wynikającym ze złożonych wniosków refundacyjnych i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: leczenie mięsaków tkanek miękkich.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib) w ramach istniejącego programu lekowego we wskazaniu leczenie mięsaków tkanek miękkich, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

Obecnie brak jest standardowej opcji terapeutycznej dla chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich po progresji leczonych antracyklinami i/lub ifosfamidem (z wyjątkiem trabektedyny w leiomyosarcoma). Z uwagi na heterogeniczność populacji docelowej, jak również zindywidualizowane postępowanie, liczba dowodów naukowych wysokiej jakości jest ograniczona, a wnioskowanie na ich podstawie o skuteczności pazopanibu w porównaniu z komparatorami jest utrudnione. Stąd też ocena musi opierać się na aktualnie dostępnych danych i opiniach ekspertów klinicznych. Wskazują one na opóźnienie progresji choroby w wyniku stosowania Votrientu. Pozwalają stwierdzić, że pazopanib może być użyteczny w leczeniu ściśle wyselekcjonowanych chorych, z wybranymi podtypami zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich. Pomimo wysokich kosztów uzyskania efektu zdrowotnego, należy zwrócić uwagę, że docelowa liczba chorych jest niewielka, a wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania pazopanibu z obecnie finansowaną trabektydyną wykazały że pazopanib jest opcją tańszą, co przemawia za zasadnością włączenia Votrientu do istniejącego programu lekowego.



Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny wystąpił z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib) 200 mg, 30 tab., EAN 5909990764877, Votrient (pazopanib) 200 mg, 90 tab., EAN 5909990764884, Votrient (pazopanib) 400 mg, 30 tab., EAN 5909990764891, Votrient (pazopanib) 400 mg, 60 tab., EAN 5909990764907, w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie mięśniaków tkanek miękkich (ICD-10 C 48, C 49).

Problem zdrowotny

Mięśniaki tkanek miękkich (MTM) mogą powstawać w każdej tkance pochodzenia mezenchymalnego, głównie jednak pochodzą z mezodermy i ektodermy. Najczęściej spotyka się je na kończynach (50%), na tułowie, w przestrzeni wewnątrz- i zaotrzewnowej (40%) oraz na głowie i szyi (10%). Rzadko powstają w przewodzie pokarmowym lub podścielisku przewodu pokarmowego.

Średnia zachorowalność na mięśniaki tkanek miękkich w Unii Europejskiej mieści się w granicach 1,0–3,0/100 000/rok, a śmiertelność wynosi 0,6–0,8/100 000/rok. W Polsce MTM stanowią 1% wszystkich złośliwych nowotworów u dorosłych i 10% u dzieci. Rocznie notuje się około 800–1000 nowych zachorowań.

Opis wnioskowanego świadczenia

Pazopanib jest silnym, o wielokierunkowym działaniu, inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGFR)-1, -2, i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)- α i - β oraz receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), z wartościami IC50 wynoszącymi odpowiednio 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nM. W doświadczeniach nieklinicznych pazopanib hamował w sposób zależny od dawki indukowaną przez ligandy autofosforylację receptorów VEGFR-2, c-Kit i PDGFR- β w komórkach. W warunkach *in vivo* pazopanib hamował indukowaną VEGF fosforylację VEGFR-2 w płucach myszy, angiogenezę w badaniach na różnych modelach zwierzęcych i wzrost licznych ksenoprzeszczepów nowotworów człowieka u myszy.

Wnioskowane wskazanie obejmuje zastosowanie pazopanibu w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięśniaka tkanek miękkich (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego.

Wszystkie inne zarejestrowane wskazania to: leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC ang. *Renal Cell Carcinoma*) oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC).

Kryteria kwalifikacji do programu zatytułowanego: leczenie mięśniaków tkanek miękkich (ICD-10 C 48, C 49), obejmują u dorosłych pacjentów łącznie między innymi:

Alternatywna technologia medyczna

W wyniku przeglądu odnaleziono trzynaście rekomendacji klinicznych odnoszących się do leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Na ich podstawie można stwierdzić, iż :

- w I linii leczenia rekomendowane jest stosowanie antracyklin (doksorubicyna) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z ifosfamidem. Nie wykazano jednoznacznej przewagi terapii wielolekowej nad monoterapią z zastosowaniem antracyklin – zasadne w przypadku guzów wrażliwych na działanie cytotoksyczne,
- w II linii leczenia rekomendowane są: ifosfamid, gemcytabina z/bez docetakselu, dakarbazyna, trabektedyna, paklitaksel, winorelbina, BSC. Wytyczne wymieniają także leki celowane molekularnie, takie jak pazopanib (PZB).

Wnioskodawca jako komparatory zaproponował: trabektedynę (TRB), BSC (najlepszą terapię podtrzymującą), gemcytabinę z/bez docetakselu (GEM±DOC) oraz ifosfamid (IFD-SD) w dawce standardowej oraz wysokiej (IFD-HD).

Uzyskana opinia eksperta klinicznego wskazuje, iż brak jest standardowej opcji terapeutycznej u chorych we wnioskowanym wskazaniu z wyjątkiem trabektedyny w *leiomyosarcoma* i *liposarcoma*.

Brak rejestracji we wnioskowanym wskazaniu dla GEM+/-DOC oraz IFD.

Skuteczność kliniczna

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono porównanie bezpośrednie PZB vs BSC oraz pośrednie porównania na zasadzie zestawienia wyników badań dla PZB vs TRB, GEM+/-DOC, IFD-SD oraz IFD HD. Wyniki zestawień należy interpretować z dużą ostrożnością.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją opisane w 16 publikacjach, w tym 1 badanie III fazy PALETTE porównujące pazopanib z BSC i 1 badanie II fazy ET-743-STS-201 porównujące trabektedynę w dawce 1,5 mg/m² q3wk 24-godziny z trabektedyną w dawce 0,58 mg/m² qwk (qwk – cykl trwający tydzień) 3-godziny. Dodatkowo w ramach uzupełniającej analizy skuteczności i bezpieczeństwa zakwalifikowano 4 prospektywne, jednoramienne próby kliniczne fazy II opisane w 5 publikacjach. 1 badanie dotyczyło pazopanibu, natomiast pozostałe 3 badania dotyczyły trabektedyny w dawce 1,5 mg/m² q3wk 24-godziny.

Do dodatkowej analizy klinicznej dotyczącej porównania z komparatorami: gemcytabiną z/bez docetakselu oraz ifosfamidem włączono 8 prac: 3 badania RCT porównujące: GEM+DOC vs GEM oraz IFD-SD 1x5g vs IFD-SD 3x3g i dodatkowo 5 badań prospektywnych nRCT bez grup kontrolnych dla IFD-HD. Głównymi ograniczeniami analizy klinicznej są:

- brak badań bezpośrednio porównujących PZB z komparatorami,
- dane dotyczące efektywności klinicznej dla komparatorów pochodzą z badań fazy II oraz bez randomizacji,
- konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego na zasadzie zestawienia wyników ze względu na dużą heterogeniczność badań oraz brak wspólnej grupy referencyjnej,
- dane dotyczące jakości życia raportowano wyłącznie w pracy dla PZB, jednakże okres obserwacji dla tego punktu końcowego był zbyt krótki aby zbadać korelację pomiędzy korzyściami ze stosowania leku (np. wydłużenie PFS), a ogólnym samopoczuciem pacjentów.

Wyniki analizy klinicznej dla PZB vs BSC na podstawie badania PALETTE

U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano całkowitej odpowiedzi na leczenie. Częściową odpowiedź zarówno w ocenie badacza (9% pacjentów), jak również w ocenie niezależnego radiologa (6% pacjentów) raportowano jedynie u pacjentów otrzymujących PZB. Mediana czasu potrzebnego do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła od 8,1 do 8,4 tyg. i utrzymywała się przez 32,1 do 38,9 tyg. (odpowiednio według radiologa i badacza).

Istotną statystycznie przewagę PZB nad PLC na podstawie badania PALETTE wykazano dla następujących punktów końcowych:

- mediana PFS dla populacji ogólnej HR=0,31 [0,24; 0,40], $p < 0,0001$ oraz dla wszystkich analizowanych subpopulacji,
- mniejszy odsetek pacjentów, u których doszło do progresji choroby w momencie zakończenia zbierania danych RR=0,79 [0,71; 0,89], NNT=5,59 [3,80; 10,57];
- częściowa oraz łączna odpowiedź na leczenie RR=14,56 [0,88; 242,04], RD=0,06 [0,03; 0,09], NNT=18 [12, 40] wg niezależnego radiologa oraz RR=23,60 [1,45; 385,24], RD=0,09 [0,05; 0,13], NNT=11 [8, 19] wg badacza;
- stabilizacja choroby RR=1,74 [1,37; 2,22], RD=0,28 [0,18; 0,39], NNT=4 [3, 6] wg niezależnego radiologa oraz RR=1,92 [1,43; 2,58], RD=0,27 [0,17; 0,37], NNT=4 [3, 6] wg badacza;
- progresja choroby RR=0,41 [0,31; 0,54], RD=-0,34 [-0,44; -0,24], NNT=3 [3, 5] wg niezależnego radiologa oraz RR=0,42 [0,33; 0,53], RD=-0,39 [-0,49; -0,29], NNT=3 [3, 4] wg badacza,
- pogorszenie jakości życia w domenach związanych z oceną efektów ubocznych terapii (biegunka, utrata apetytu, nudności i wymioty oraz zmęczenie).

Brak istotnej statystycznie różnicy w porównaniu PZB vs PLC na podstawie badania PALETTE wykazano dla następujących punktów końcowych:

- przeżycie całkowite (OS) zarówno w ramach *interim analysis*, jak również *final analysis*,
- liczba zgonów ogółem,
- pogorszenie jakości życia w domenie ogólnej oceny stanu zdrowia.

Z powodu znacznej heterogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz braku jednorodnej grupy referencyjnej poniżej przedstawiono zestawienie wyników z analizy wnioskodawcy dla poszczególnych punktów końcowych dla porównania PZB z komparatorami.

Poniższe wyniki zestawienia należy interpretować z dużą ostrożnością.

Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla porównania pazopanibu z trabektedyną

Wyniki analizy skuteczności przedstawionej przez wnioskodawcę dla PZB oraz TRBq3w wskazują, iż:

- w odniesieniu do wpływu terapii na progresję oraz przeżycie:
 - mediana PFS osiągnięta przez pacjentów leczonych PZB wynosiła 4,6 [3,7; 4,8] mies. natomiast w przypadku TRBq3wk 3,3 [2,1; 4,6] mies.,
 - mediana OS osiągnięta przez pacjentów leczonych PZB wynosiła 12,5 [10,6; 14,8] mies., natomiast w przypadku TRBq3wk 13,8 [12,5; 17,9] mies.,

- odsetek pacjentów z progresją choroby w momencie końcowej analizy wyników wynosił 68% w grupie PZB oraz 76% w grupie TRBq3wk, (wnioskodawca zaznaczył, iż „ze względu na brak danych odnośnie długości okresu obserwacji interpretacja uzyskanych wyników jest utrudniona”).
- w odniesieniu do najlepszej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST, w ocenie niezależnego radiologa:
 - u żadnego pacjenta zarówno w grupie PZB, jak również TRBq3wk nie obserwowano całkowitej remisji choroby,
 - częściową remisję raportowano u 6% leczonych PZB oraz 5% leczonych TRBq3wk,
 - stabilizację choroby stwierdzono u 68% leczonych PZB oraz 48% leczonych TRBq3wk,
 - progresję choroby obserwowano u 23% w grupie PZB oraz 38% w grupie TRBq3wk.

Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla porównania pazopanibu z gemcytabiną z/bez docetakselu oraz w porównaniu do ifosfamidu.

Wyniki zestawienia wnioskodawcy:

- PZB wykazuje przewagę nad BSC w odniesieniu do: przeżycia wolnego od progresji choroby, prawdopodobieństwa uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby, ryzyka progresji choroby.
- GEM +DCL wykazuje przewagę nad GEM w odniesieniu do: przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego.
- IFD-SD 3 x 3 g wykazuje przewagę nad IFD SD 1 x 5g w odniesieniu do: prawdopodobieństwa stabilizacji choroby, ryzyka progresji choroby.

W odniesieniu do wpływu terapii na przeżycie i progresję choroby, efekty terapeutyczne osiągnęte w poszczególnych ramionach z aktywną terapią wynosiły odpowiednio dla:

- mediany PFS: 4,6 mies. dla PZB, 6,2 mies. dla GEM + DCL, 3,0 dla GEM,
- mediany TTP: 1,5 mies. dla IFD-SD 1 x 5 g, 3,5 mies. dla IFD-SD 3 x 3 g,
- mediany OS: 12,5 mies. dla PZB, 17,5 mies. dla GEM + DCL, 11,5 mies. dla GEM oraz IFD-SD w dawce 1 x 5 g, 9,0 mies. dla IFD-SD w dawce 3 x 3 g.

W odniesieniu do odpowiedzi na leczenie, efekty terapeutyczne osiągnęte w poszczególnych ramionach z aktywną terapią wynosiły odpowiednio dla:

- odpowiedzi częściowej oraz całkowitej (ORR): 6% dla PZB oraz IFD-SD 1 x 5 g, 16% dla GEM + DCL, 8% dla GEM oraz IFD-SD 3 x 3 g,
- choroby stabilnej: 66% dla PZB, 50% dla IFD-SD w dawce 3 x 3 g, 28% dla IFD-SD w dawce 1 x 5 g oraz 18% i 15% odpowiednio dla GEM oraz GEM + DCL,
- progresji choroby: 23% dla PZB, 25% dla GEM + DCL, 37% dla GEM oraz 64% i 35% dla IFD-SD w dawkach odpowiednio 1 x 5 g oraz 3 x 3 g.

Wyniki analizy klinicznej na podstawie badań bez randomizacji dla PZB oraz IFD-HD

W analizie wnioskodawcy przedstawiono zestawienie wyników dla porównania PZB oraz ifosfamidu w wysokiej dawce na podstawie odnalezionych badań nRCT II fazy.

W badaniach dla IFD-HD nie raportowano danych dla odsetka pacjentów bez progresji choroby oraz PFS. Medianę przeżycia całkowitego raportowano w czterech pracach i wynosiła ona od 13 do 20 mies. (brak danych dla PZB). Czas do progresji oceniany w jednej pracy wynosił 3,7 mies. (brak danych dla PZB). Korzystając z kryteriów WHO stwierdzono, że odpowiedź całkowitą uzyskiwało średnio 2% chorych, częściową 28%, chorobę stabilną 26%, natomiast do progresji dochodziło u 35% (dane dla PZB wg kryteriów RECIST).

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego leku Votrient można stwierdzić, iż do bardzo częstych działań niepożądanych (częściej niż 1/10 pacjentów) zalicza się: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha), zmiana koloru włosów, uczucie zmęczenia, zmniejszenie łaknienia, zaburzenia smaku, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej. Do częstych działań niepożądanych (nie częściej niż 1/10 pacjentów) zaliczono: zaburzenia krwi i układu chłonnego (małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedoczynność tarczycy), zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, zawroty głowy, senność, parestezje), uderzenia gorąca, krwawienia z nosa i chryпка, objawy dyspeptyczne, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wiatry, wzdęcie brzucha, zaburzenia czynności wątroby, hiperbilirubinemia, wysypka, łysienie, wybrane zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, bóle i kurcze mięśniowe, białkomocz, osłabienie, zapalenie błon śluzowych, obrzęki, ból w klatce piersiowej, wpływ na wyniki wybranych badań diagnostycznych.

W odnalezionym na stronie URPL komunikacie podmiotu odpowiedzialnego skierowanym do fachowych pracowników ochrony zdrowia, zwrócono uwagę na obserwowane często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) w czasie leczenia pazopanibem nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczące czynności wątroby i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) stwierdzane przypadki niewydolności wątroby, w tym zakończone zgonem. W informacjach dotyczących bezpieczeństwa stosowania pazopanibu odnalezionych na stronie internetowej FDA (kwiecień 2012) powtarzają się ostrzeżenia o hepatotoksycznym działaniu leku, występowaniu zaburzeń czynności serca, incydentach krwotocznych, tętnicznych incydentach zakrzepowych, żylnych powikłaniach zakrzepowo-zatorowych, perforacjach i przetokach w obrębie przewodu pokarmowego, występowaniu zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*) /zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. *Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS*), nadciśnienia.

Wyniki odnoszące się do bezpieczeństwa dla pazopanibu na podstawie badania PALETTE

W grupie PZB istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy BSC raportowano:

- zdarzenia niepożądane ogółem RR=1,11 [1,04; 1,18], RD=0,10 [0,04; 0,15], NNH=11 [7; 24],
- zdarzenia niepożądane związane i niezwiązane z leczeniem wymagające przerwania terapii RR=6,35 [2,00; 20,17], RD=0,13 [0,08; 0,18], NNH=8 [6; 13],
- ciężkie zdarzenia niepożądane RR=1,76 [1,24; 2,50], RD=0,18 [0,08; 0,28], NNH=6 [4; 13].

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem. W grupie PZB wystąpiło 8 zgonów, z których jeden nastąpił na skutek wielonarządowej niewydolności, w opinii badaczy najprawdopodobniej związanej z PZB lub z antybiotykoterapią.

Istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla PZB w porównaniu z BSC wykazano dla następujących punktów końcowych:

- biegunka stopień nasilenia 1-4: RR=3,55 [2,34; 5,38], RD=0,41 [0,32; 0,51], NNH=2 [1; 3];
- biegunka stopień nasilenia 3-4: RD=0,04 [0,01; 0,07], NNH=2 [1; 3];
- bóle żołądkowo-jelitowe: RR=2,57 [1,40; 4,73], RD=0,14 [0,07; 0,21], NNH=7 [4; 14];
- nudności st. nasilenia 1-4: RR=1,95 [1,43; 2,66], RD=0,26 [0,16; 0,36], NNH=3 [2; 6];
- wymioty st. nasilenia 1-4: RR=2,94 [1,74; 4,97], RD=0,22 [0,14; 0,30], NNH=4 [3; 7];
- zapalenie jamy ustnej: RR=3,47 [1,24; 9,70], RD=0,08 [0,03; 0,13], NNH=12 [7; 33];
- anoreksja st. nasilenia 1-4: RR=2,04 [1,38; 3,01], RD=0,20 [0,11; 0,30], NNH=4 [3; 9];
- anoreksja st. nasilenia 3-4: RD=0,06 [0,03; 0,09], NNH=17 [11; 37];
- ból głowy: RR=2,88 [1,52; 5,45], RD=0,15 [0,08; 0,23], NNH=6 [4; 12];
- zaburzenia smaku st. nasilenia 1-4: RR=6,59 [2,72; 15,94], RD=0,23 [0,16; 0,29], NNH=4 [3; 6];
- zawroty głowy: RR=2,78 [1,10; 7,04], RD=0,07 [0,02; 0,13], NNH=13 [7; 52];

- nadciśnienie tętnicze st. nasilenia 1-4: RR=6,37 [3,20; 12,66], RD=0,35 [0,27; 0,43], NNH=2 [2; 3];
- spadek LVEF: RR=2,74 [0,82; 9,24], RD=0,04 [0,001; 0,08], NNH=23 [11; 1321];
- choroby skóry: RR=13,90 [1,91; 101,05], RD=0,10 [0,06; 0,15], NNH=9 [6; 16];
- hipopigmentacja skóry: RR=28,42 [1,75; 461,95], RD=0,11 [0,07; 0,16], NNH=8 [6; 14];
- hipopigmentacja włosów st.1-4: RR=15,78 [5,10; 48,81], RD=0,36 [0,29; 0,43], NNH=2 [2; 3];
- łysienie: RR=14,41 [1,98; 104,66], RD=0,11 [0,07; 0,15], NNH=9 [6; 15];
- wysypka rumieniowata: RR=13,33 [1,83; 97,04], RD=0,10 [0,06; 0,14], NNH=9 [7; 17];
- wysypka lub złuszczenie się naskórka st.1-4: RD=0,07 [0,001; 0,15], NNH=13 [6; 791];
- ból mięśniowy: RR=2,62 [1,43; 4,82], RD=0,14 [0,07; 0,22], NNH=6 [4; 14];
- nieprawidłowe wyniki badań laryngologicznych: RR=4,97 [1,55; 16,01], RD=0,10 [0,05; 0,15], NNH=10 [6; 21];
- utrata masy ciała st.1-4: RR=2,37 [1,63; 3,44], RD=0,28 [0,18; 0,37], NNH=3 [2; 5];
- zapalenie śluzówek st.1-4: RR=3,73 [1,34; 10,37], RD=0,09 [0,04; 0,14], NNH=11 [7; 27];
- zmęczenie st.1-4: RR=1,33 [1,08; 1,63], RD=0,16 [0,05; 0,27], NNH=6 [3; 18];
- zmęczenie st.3-4: RR=2,28 [1,03; 5,03], RD=0,07 [0,01; 0,13], NNH=13 [7; 72];
- wzrost poziomu ALT: RR=2,96 [1,05; 8,37], RD=0,06 [0,01; 0,11], NNH=15 [8; 67];
- wzrost poziomu AST: RR=4,89 [1,16; 20,65], RD=0,06 [0,02; 0,10], NNH=15 [9; 44].

Brak istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu PZB vs BSC zidentyfikowano dla następujących punktów końcowych: nudności st. nasilenia 3-4, wymioty st. nasilenia 3-4, zaparcia, zaburzenia smaku st. nasilenia 3-4, incydent zakrzepowo-zatorowy, nadciśnienie tętnicze st. nasilenia 3-4, objawowy spadek LVEF, duszność, kaszel, odma opłucnowa, hipopigmentacja włosów st.3-4, wysypka lub złuszczenie się naskórka st.3-4, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pochodzenia nowotworowego, ból w klatce piersiowej, gorączka, obrzęk obwodowy, utrata masy ciała st. 3-4, zapalenie śluzówek st. 3-4, wzrost poziomu GGT, wzrost poziomu bilirubiny.

Z powodu znacznej heterogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz braku jednorodnej grupy referencyjnej poniżej przedstawiono zestawienie wyników z analizy wnioskodawcy dla poszczególnych punktów końcowych dla porównania PZB z komparatorami. Poniższe wyniki zestawienia należy interpretować z dużą ostrożnością.

Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla porównania pazopanibu z trabektedyną na podstawie badań RCT

W przedstawionych przez wnioskodawcę zestawieniach zaznaczono, iż TRBq3wk częściej niż PZB związana jest z występowaniem:

- podwyższonego poziomu ALT (PZB vs BSC: RR=2,96 [1,05; 8,37], NNH=15 [8; 67] dla st. nasilenia 1-4 oraz TRBq3wk vs TRBqwk: RR=4,92 [2,78; 8,70], NNH=2 [2; 3] dla 3 stopnia nasilenia);
- podwyższonego poziomu AST (PZB vs BSC: RR=4,89 [1,16; 20,65], NNH=15 [9; 44] dla st. nasilenia 1-4 oraz TRBq3wk vs TRBqwk: RR=10,25 [3,78; 27,79], NNH=3 [2; 5] dla 3 stopnia nasilenia),
- podwyższonego poziomu bilirubiny (PZB vs BSC: RR=1,03 [0,19; 5,54] NS dla st. nasilenia 1-4 oraz TRBq3wk vs TRBqwk: RR=1,93 [1,06; 3,51], NNH=10 [5; 81] dla 1-2 stopnia nasilenia).

Dodatkowo, należy dodać, iż punktu końcowego podwyższonego poziomu ALT st. 1-2 ryzyko względne dla TRB jest niższe niż dla grupy kontrolnej i wynosi RR=0,73 [0,59; 0,90], NNT=6 [4; 15].

Częściej w grupie TRBq3wk niż PZB obserwowano występowanie (wnioskodawca zaznaczył, iż „w badaniu dla TRB raportowano wyłącznie AEs związane z leczeniem, a w badaniu dla PZB wszystkie AEs bez względu na ich związek z terapią”): bólu głowy (PZB: 23% vs TRB 28%), gorączki (10% vs 25%), kaszlu (17% vs 18%), nudności st. 1-4 (54% vs 75%), nudności st. 3-4 (3% vs 5%), wymiotów st. 1-4 (33% vs 44%), wymiotów st. 3-4 (3% vs 5%), zaparc (16% vs 35%), zawrotów głowy (11% vs 14%), zmęczenia (65% vs 75%).

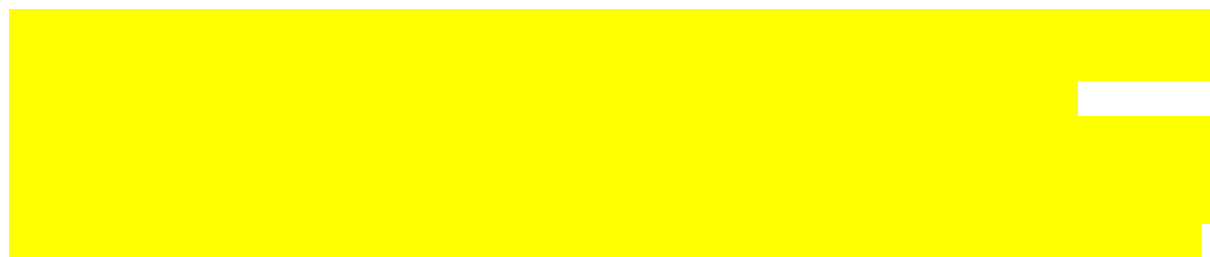
Częściej w grupie PZB niż TRBq3wk obserwowano występowanie: anoreksji 1-4 st. (40% vs 22%), anoreksji 3-4 st. (6% vs <1%), biegunki 1-4 st. (58% vs 24%), biegunki 3-4 st. (5% vs <1%), duszności (20% vs 17%) oraz zmęczenia 3-4 st. (13% vs 8%).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy dla porównania pazopanibu z gemcytabiną z/bez docetakselu oraz z ifosfamidem na podstawie badań RCT

Wyniki dla zdarzeń niepożądanych wspólnych dla wszystkich ocenianych interwencji:

- dla żadnej nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem grupy kontrolnej w odniesieniu do zdarzeń hematologicznych,
- nieprawidłowy poziom hemoglobiny (częstość występowania w grupie): stopień 3 lub 4: IFD w dawce 3 g/m² x 3d - 20%; IFD w dawce 5 g/m² x 1d (15%), GEM + DCL (7%); SAE: PZB - 3%.
- bóle mięśniowe: PZB vs BSC (RR=2,62 [1,43; 4,82], NNH=6 [4; 14]), GEM+DCL vs GEM RR=4,03 [0,50; 32,43];
- nudności : stopień 1-4: PZB vs BSC: RR= 1,95 [1,43; 2,66], NNH=3 [2;6]; stopień 3-4: IFD w dawce 5 g/m² x 1d vs IFD w dawce 3 g/m² x 3d: RR= 0,48 [0,13; 1,70],
- zmęczenie: stopień 1-4: PZB vs BSC: RR= 1,33 [1,08; 1,63], NNH=6 [3;18]; stopień 3-4: PZB vs BSC: RR= 2,28 [1,03; 5,05], NNH=13 [7;72]; GEM+DCL vs GEM: RR= 2,01 [0,69; 5,88],

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych leku Votrient (pazopanib), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (MTM).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

W swojej opinii ekspert kliniczny stwierdza, iż brak jest standardowej opcji terapeutycznej u chorych we wnioskowanym wskazaniu z wyjątkiem trabectedyny w *leiomyosarcoma i liposarcoma*. Proponowane przez wnioskodawcę pozostałe komparatory nie posiadają rejestracji we wnioskowanym wskazaniu (GEM+/-DOC oraz IFD).

Na podstawie wyników przeprowadzonych analiz należy wnioskować, że wnioskowana technologia wykazuje przewagę nad BSC w odniesieniu do: przeżycia wolnego od progresji choroby,

prawdopodobieństwa uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby, ryzyka progresji choroby.

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pazopanibu w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego w ramach programu lekowego "Leczenie mięsaka tkanek miękkich pazopanibem".

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

W opinii Agencji, przy uwzględnieniu rozpoznania złośliwego obwodowego guza osłonek nerwowych w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego należy rozszerzyć zakres ICD-10 o kod C47 – nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego.

W opinii eksperta klinicznego, w opisie programu lekowego z pazopanibem w leczeniu mięsaków tkanek miękkich konieczna jest zmiana w rubryce z kryteriami kwalifikacji. Sformułowanie „progresja choroby w trakcie lub po jednym schemacie chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej” – powinno być dodane słowo „przynajmniej” w jednym schemacie chemioterapii, gdyż pazopanib nie musi (i nie powinien) być stosowany bezpośrednio w drugiej linii terapii, a po próbie leczenia przynajmniej antracyklinami i ifosfamidem lub trabektedyną (leiomyosarcoma).”

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono cztery rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania pazopanibu, z czego jedna była pozytywna (NCCN 2013), jedna negatywna (Prescrire 2013), natomiast w pozostałych dwóch (ESMO 2012, Ruka 2009) wskazano pazopanib jako obiecującą opcję terapeutyczną.

Według National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013) pazopanib jest rekomendowany jako jedna z opcji terapeutycznych w monoterapii nawracającego, nieresekcyjnego MTM w fazie IV z wyłączeniem tłuszczakomięśaka.

W Prescrire 2013 pazopanib nie jest rekomendowany w leczeniu pacjentów z przerzutowym mięśniakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii chemioterapii. Jego użycie nie jest poparte ze względu na brak efektów zdrowotnych oraz znaczne działania niepożądane. Prescrire uzasadnia, że w badaniu RCT II fazy pazopanib nie wykazał istotnie statystycznego wpływu na przeżycie całkowite, mediana przeżycia wynosiła ok. 12 miesięcy. Pazopanib nie wpływał na poprawę jakości życia. Prescrire zwróciło uwagę na profil działań niepożądanych, m.in. chorób układu sercowo-naczyniowego, przewodu pokarmowego oraz chorób wątroby. Poważne działania niepożądane były częste.

W rekomendacji European Society of Medical Oncology (ESMO 2012) zaznaczono, iż pazopanib wykazuje skuteczność w badaniach w populacji pacjentów z MTM (z wyłączeniem tłuszczakomięśaka). Będzie opcją terapeutyczną w tej populacji jeżeli będzie dostępny na rynku.

Grupa ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej 2009 (Ruka 2009) w wytycznych zaznaczyła, iż największy postęp wiąże się z tzw. leczeniem celowanym molekularnie (w tym z pazopanibem).

W wyniku przeglądu odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne: pozytywna rekomendacja PBAC 2013 (Australia 2013) oraz negatywna rekomendacja SMC 2012 (Szkocja). PBAC zaznaczył, iż pomimo wysokiego ICER, lek jest rekomendowany z uwagi na ograniczone opcje terapeutyczne we wnioskowanym wskazaniu i dużą potrzebę leczenia. Negatywna rekomendacja SMC została uzasadniona brakiem wystarczających danych dotyczących wysokich kosztów uzyskania efektu zdrowotnego.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC 2013-w zaleceniach informuje, że akceptuje rozszerzenie finansowania pazopanibu o terapię inicjującą lub kontynuację terapii zaawansowanego nieoperacyjnego lub/i z przerzutami mięśniaka tkanek miękkich u pacjentów spełniających określone kryteria. PBAC zaznaczył, iż pomimo wysokiej wartości ICER dla pazopanibu, wniosek został zaakceptowany w kontekście ograniczonych opcji terapeutycznych i przez to wysokiej potrzeby leczenia (ang. *high unmet clinical needs*) we wnioskowanej populacji. Zaznaczono także, iż koszty dla płatnika nie są wysokie.

Scottish Medicines Consortium SMC (NHS Scotland) nie rekomenduje finansowania pazopanibu we wnioskowanym wskazaniu w ramach NHS Scotland. Skuteczność i bezpieczeństwo pazopanibu została stwierdzona jedynie w określonych podtypach histologicznych MTM. W głównym badaniu dla pazopanibu wykazano istotną poprawę PFS w porównaniu do placebo w badanej populacji, jednakże nie wykazano istotnej poprawy w przeżyciu całkowitym. Wnioskodawca nie przedstawił wystarczających do zaakceptowania przez SMC danych na poparcie kosztów w leczeniu w odniesieniu do korzyści zdrowotnych. Dodatkowo, wnioskodawca nie przedstawił wiarygodnej analizy ekonomicznej.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.06.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-15020-602/ISU/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Votrient (pazopanib) 200 mg, 30 tabl. EAN 5909990764877; Votrient (pazopanib) 200 mg, 90 tabl. EAN 5909990764884; Votrient (pazopanib) 400 mg, 30 tabl. EAN 5909990764891;

Votrient (pazopanib) 400 mg, 60 tabl. EAN 5909990764907 we wskazaniu wynikającym ze złożonych wniosków refundacyjnych i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 186/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie oceny leku *Votrient* (pazopanib) (EAN 5909990764877) we wskazaniu leczenie mięsaków tkanek miękkich, 187/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie oceny leku *Votrient* (pazopanib) (EAN 5909990764884) we wskazaniu leczenie mięsaków tkanek miękkich, 188/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie oceny leku *Votrient* (pazopanib) (EAN 5909990764891) we wskazaniu leczenie mięsaków tkanek miękkich, 189/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie oceny leku *Votrient* (pazopanib) (EAN 5909990764907) we wskazaniu leczenie mięsaków tkanek miękkich.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 186/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie oceny leku *Votrient* (pazopanib) (EAN 5909990764877) we wskazaniu leczenie mięsaków tkanek miękkich.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 187/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie oceny leku *Votrient* (pazopanib) (EAN 5909990764884) we wskazaniu leczenie mięsaków tkanek miękkich.
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 188/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie oceny leku *Votrient* (pazopanib) (EAN 5909990764891) we wskazaniu leczenie mięsaków tkanek miękkich.
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 189/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie oceny leku *Votrient* (pazopanib) (EAN 5909990764907) we wskazaniu leczenie mięsaków tkanek miękkich.
5. Analiza weryfikacyjna Nr AOTM-OT-4351-14/2013. Wniosek o objęcie refundacją leków: *Votrient* (pazopanib) 200 mg, 30 tab., EAN 5909990764877, *Votrient* (pazopanib) 200 mg, 90 tab., EAN 5909990764884, *Votrient* (pazopanib) 400 mg, 30 tab., EAN 5909990764891, *Votrient* (pazopanib) 400 mg, 60 tab., EAN 5909990764907, w ramach programu lekowego: leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD 10: C48, C49).
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego.