



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Votrient (pazopanib)  
we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu pacjentów  
z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym  
(ang. Renal Cell Carcinoma, RCC); leczenie pacjentów,  
u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu  
zaawansowanego raka nerkowo komórkowego (RCC)**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-██████████/2012

Data ukończenia: 15.10.2012 r.

## Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

### Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. [REDACTED] koordynacja i nadzór merytoryczny
2. [REDACTED] ocena analizy ekonomicznej, analizy wpływu na system ochrony zdrowia, przegląd rekomendacji, przeszukiwanie baz danych, inne prace
3. [REDACTED] ocena analizy klinicznej, przegląd rekomendacji, przeszukiwanie baz danych, inne prace
4. [REDACTED] przegląd rekomendacji, inne prace

### Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDACTED]	TAK 14.08.2012 r.	NIE	TAK
[REDACTED]	TAK 09.08.2012 r.	NIE	TAK
[REDACTED]	NIE	-	-
[REDACTED]	TAK 28.08.2012 r.	NIE	TAK
[REDACTED]	NIE	-	-
[REDACTED]	NIE	-	-

W toku przygotowywania analizy weryfikacyjnej otrzymano pismo od [REDACTED], z informacją o badaniu [REDACTED] u wcześniej nieleczonych chorych na rozlanego lub zaawansowanego raka nerki, którego wyniki będą opublikowane w drugiej połowie 2012 r.

**Wykaz skrótów**

**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnica uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

**NNT** – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

**RCC** – (ang. *Renal Cell Carcinoma*) – rak nerkowokomórkowy

**VEGF** – (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*) - czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego

**TGF** – (ang. *Transforming Growth Factor*) - transformujący czynnik wzrostu

**IL-2** – interleukina 2

**IFN-α** – interferon α

**PDGF** – (ang. *Platelet-derived growth factor*) - Płytkowy czynnik wzrostu

**USG** – ultrasonografia

**TK** – tomografia komputerowa

**MR** – (ang. *magnetic resonance*) – rezonans magnetyczny

**FDA** – (ang. *Food and Drug Administration*) - Agencja ds. Żywności i Leków

**mRCC** – (ang. *Metastatic Renal Cell Carcinoma*) – przerzutowy rak nerkowokomórkowy

**PFS** – (ang. *progression-free survival*) – użyteczność stanów zdrowia

**PPS** – (ang. *post-progression survival*) – progresja

**PD** – (ang. *progressive disease*) – progresja choroby

**BSC** – (ang. *Best Supportive Care*) – najlepsze leczenie objawowe

**EQ-5D** – kwestionariusz miary jakości życia

**AEs** – (ang. *adverse events*) – działania niepożądane

[REDACTED]

**HR** – (ang. *hazard ratio*) – hazard względny

**OS** – (ang. *overall survival*) – całkowite przeżycie

**ERG** – organizacja *Evidence Review Group*

**AOTM** - Agencja Oceny Technologii Medycznych

#### Wykaz oznaczeń

[REDACTED] oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

[REDACTED] oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	11
2.4. Problem zdrowotny.....	15
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	18
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	18
2.5.2. Status rejestracyjny .....	19
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	20
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>22</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	22
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	22
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	29
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	30
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	40
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	40
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	41
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	42
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	58
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	59
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	60
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	73
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	77
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	77
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>78</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	78
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	81
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	87
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	88
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	88
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	88
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	92
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	93
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	117
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	117
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>119</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	119

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	120
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	121
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	121
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	125
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	125
■ [REDACTED] .....	125
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>126</b>
■ [REDACTED] .....	126
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>127</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	127
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	127
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	129
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>130</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>135</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>139</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>143</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>144</b>
<b>15. Spis tabel.....</b>	<b>145</b>

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

17.07.2012 r.  
MZ-PLA-460-14239-18/MA/12

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia

Lek: Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 200 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990764877

Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 200 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990764884

Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990764891

Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 400 mg, 60 tabl., kod EAN 5909990764907

Wnioskowane wskazanie:

- leczenie pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. Renal Cell Carcinoma, RCC)
- leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 200 mg, 30 tabl.: [REDACTED]

Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 200 mg, 90 tabl.: [REDACTED]

Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 400 mg, 30 tabl.: [REDACTED]

Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 400 mg, 60 tabl.: [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

---

**Analizy załączone do wniosku:**

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne:.....
- 

**Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną**

Wnioskodawca:

GSK Services Sp. z o. o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Glaxo Group Ltd

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nie dotyczy

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Alfa Wassermann S.p.A. - Alfaferone (Interferon alfa)
  2. Bayer Pharma AG – Nexavar (Sorafenib)
  3. Pfizer Ltd – Sutent (Sunitinib)
  4. Roche Polska Sp. z o. o. – Roferon – A (Interferon alfa – 2a)
  5. Swedish Orphan Biovitrum International AB – Multiferon (Interferonum humanum)
  6. Pfizer Ltd. – Torisel (Temsitrolimus)
  7. Novartis Europharm Ltd. – Afinitor (Everolimus)
  8. Roche Registration Ltd. – Avastin (Bevacizumab)
-



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 17 lipca 2012 r. znak: MZ-PLA-460-14239-18/MA/12 dotyczy przygotowania na zasadzie art. 35 ust. 1 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.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia cen urzędowych produktów leczniczych:

- Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 200 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990764877
- Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 200 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990764884
- Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990764891
- Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 400 mg, 60 tabl., kod EAN 5909990764907

we wskazaniu:

1. Leczenie pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. Renal Cell Carcinoma, RCC)
2. Leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC)

w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie raka nerki pazopanibem”.

Do wniosku zostały dołączone następujące analizy:

- Votrient® (pazopanib) w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza kliniczna; Wersja 2.2; [REDACTED]
- Votrient® (pazopanib) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza kliniczna; Wersja 2.2; [REDACTED]
- Votrient® (pazopanib) w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system ochrony zdrowia; Wersja 2.2; [REDACTED]
- Votrient® (pazopanib) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system ochrony zdrowia; Wersja 2.2; [REDACTED]
- Votrient® (pazopanib) w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza kliniczna; Wersja 1.3; [REDACTED]
- Votrient® (pazopanib) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza kliniczna; Wersja 1.2; [REDACTED]
- Votrient® (pazopanib) w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system ochrony zdrowia; Wersja 1.3; [REDACTED]
- Votrient® (pazopanib) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system ochrony zdrowia; Wersja 1.2; [REDACTED]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

- Aneks do raportu HTA dla produktu leczniczego Votrient (pazopanib): [REDACTED]

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388). Dnia 31.07.2012 r. pismem znak: AOTM- [REDACTED] /2012 poinformowano Ministra Zdrowia o niezgodnościach przedłożonych analiz względem ww. rozporządzenia. Dnia 03.08.2012 r. Agencja otrzymała informacje o przekazaniu przez Ministra Zdrowia pismem znak: MZ-PLR-460-15289-4/BR/12; MZ-PLR-460-15291-4/BR/12; MZ-PLR-460-15290-4/BR/12; MZ-PLR-460-15287-4/BR/12; podmiotowi odpowiedzialnemu informacji o konieczności uzupełnienia analiz. Dnia 27.08.2012 r. Agencja otrzymała z Ministerstwa Zdrowia pisma znak: MZ-PLR-460-15291-5/BR/12; MZ-PLR-460-15290-5/BR/12; MZ-PLR-460-15289-5/BR/12; MZ-PLR-460-15287-5/BR/12 z uzupełnieniem analiz wnioskodawcy.

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>Pazopanib</b>		
Stanowisko RP nr 60/2011 z dnia 27.06.2011 r.  Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 49/2011 z dnia 27.06.2011 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. <u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady Konsultacyjnej nie istnieją obecnie przekonujące dowody naukowe, że leczenie pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym pazopanibem w I linii jest co najmniej równie skuteczne, jak obecnie finansowane ze środków publicznych leczenie sunitynibem. W leczeniu II linii nie wykazano dotąd, że pazopanib wydłuża przeżycie pacjentów leczonych wcześniej cytokinami, a udowodnione wydłużenie przeżycia bez progresji nie wiązało się z poprawą jakości życia chorych. Wnioski z oceny opiniowanej technologii medycznej mogą ulec zmianie w wyniku publikacji rezultatów obecnie trwających badań, przede wszystkim badania umożliwiającego bezpośrednie porównanie skuteczności pazopanibu i sunitynibu.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego – zgodnie z nowym brzmieniem projektu programu zdrowotnego załączonego do pisma z dnia 23 listopada 2010r. (znak pisma: MZ-PLR-460-8365-353/GB/10). <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż niezasadne jest zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Nie udowodniono skuteczności leczenia pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym pazopanibem w I linii w porównaniu do sunitynibu. Nie wykazano również, że pazopanib wpływa na wydłużenie życia pacjentów, u których stosowano wcześniej cytokiny. Jakość życia pacjentów nie poprawiła się pomimo wydłużenia przeżycia bez progresji. Obecnie trwają badania porównujące bezpośrednio skuteczność pazopanibu oraz sunitynibu, dlatego wnioski z oceny przedmiotowego świadczenia mogą ulec zmianie.

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>Sunitynib</b>		
<p>Stanowisko RP nr 28/2012 z dnia 28.05.2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 20/2012 z dnia 28.05.2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Sunitynib (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynalnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Sunitynib jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej, jest efektywny kosztowo, zalecany przez kompetentne stowarzyszenia medyczne i konsultanta RP, więc powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby, w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ani zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunityn bu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”. Sunitynib posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalne dla tej grupy leków bezpieczeństwo stosowania w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Oszacowane wyniki analizy ekonomicznej dla terapii sunitynibem, we wnioskowanym wskazaniu realizowanym w ramach programu lekowego, są niższe od przyjętego progu opłacalności zarówno dla kosztu roku życia skorygowanego o jakość, jak i uzyskania dodatkowego roku życia.</p>
<p>Stanowisko RP nr 59/2011 z dnia 27.06.2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 48/2011 z dnia 27.06.2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych – zgodnie z nowym brzmieniem projektu programu zdrowotnego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Stanowisku z dnia 2 marca 2009 r. Rada, po rzetelnym zapoznaniu się z dowodami naukowymi, pozytywnie zarekomendowała finansowanie ze środków publicznych sunitynibu w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Od dnia wydania wspomnianego stanowiska pojawiły się dodatkowe dane potwierdzające skuteczności sunitynibu w leczeniu raka nerki, wobec czego Rada podtrzymuje swoją pozytywną opinię w odniesieniu do zasadności finansowania tego leku ze środków publicznych. Współczynniki efektywności kosztów sunitynibu przekraczają standardowy próg opłacalności interwencji, jednak Rada wzięła pod uwagę, że sunitynib stosowany jest u chorych ze schorzeniem o poważnym rokowaniu, u których tańsza finansowana terapia (immunoterapia</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego – zgodnie z nowym brzmieniem projektu programu zdrowotnego załączonego do pisma z dnia 23 listopada 2010r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-353/GB/10).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż zasadne jest zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunityn b” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych – zgodnie z nowym brzmieniem projektu programu zdrowotnego. Skuteczność sunitynibu w leczeniu raka nerki została potwierdzona w dodatkowych danych, które pojawiły się od dnia wydania poprzedniego stanowiska w sprawie finansowania sunitynibu ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Nowy program stosuje bardziej spójne kryteria kwalifikacji pacjentów oraz oferuje lepszy wybór optymalnego sposobu leczenia. U chorych o poważnym</p>

## leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

		cytokinami) nie ma zastosowania, co wobec dowodów naukowych, potwierdzających zarówno wydłużenie, jak i poprawę jakości życia leczonych pacjentów, zdecydowanie przemawia za utrzymaniem finansowania sunitynibu. W opinii Rady proponowany nowy program zdrowotny leczenia raka nerki jest lepiej opracowany, przewiduje stosowanie bardziej spójnych kryteriów kwalifikacji pacjentów, jak również daje leczącemu lepszą możliwość wyboru optymalnego sposobu postępowania niż program działający aktualnie.	rokowaniu tańsza finansowo immunoterapia cytokinami nie ma zastosowania, dlatego ze względu na potwierdzony wpływ sunitynibu na wydłużenie oraz poprawę jakości życia pacjentów, pomimo przekroczenia przez koszty sunitynibu progu opłacalności, lek powinien być finansowany.
Stanowisko RP nr 58/2011 z dnia 27.06.2011 r.  Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 47/2011 z dnia 27.06.2011 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w dotychczasowym brzmieniu. <u>Uzasadnienie:</u> W stanowisku z dnia 2 marca 2009 r. Rada, po rzetelnym zapoznaniu się z dowodami naukowymi, pozytywnie zarekomendowała finansowanie ze środków publicznych sunitynibu w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Od dnia wydania wspomnianego stanowiska pojawiły się dodatkowe dane potwierdzające skuteczność sunitynibu w leczeniu raka nerki, wobec czego Rada podtrzymuje swoją pozytywną opinię w odniesieniu do zasadności finansowania tego leku ze środków publicznych. Pozytywna opinia Rady w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” z wykazu świadczeń gwarantowanych ma umożliwić kwalifikację tego świadczenia do nowego programu zdrowotnego leczenia raka nerki, który w opinii Rady jest lepiej opracowany, przewiduje stosowanie bardziej spójnych kryteriów kwalifikacji pacjentów, jak również daje leczącemu lepszą możliwość wyboru optymalnego sposobu postępowania.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w dotychczasowym brzmieniu. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż zasadne jest usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” w ramach aktualnie realizowanego terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia. Jednocześnie Prezes wskazuje na zasadność umieszczenia świadczenia „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” w nowym programie zdrowotnym Narodowego Funduszu Zdrowia. Skuteczność sunitynibu w leczeniu raka nerki została potwierdzona w dodatkowych danych, które pojawiły się od dnia wydania poprzedniego stanowiska w sprawie finansowania sunitynibu ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Dzięki usunięciu przedmiotowego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych będzie możliwa kwalifikacja tego świadczenia do nowego programu zdrowotnego leczenia raka nerki. Nowy program stosuje bardziej spójne kryteria kwalifikacji pacjentów oraz oferuje lepszy wybór optymalnego sposobu leczenia.	
Stanowisko RK nr 19/05/2009 z dnia 02.03.2009 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych sunitynibu (Sutent) w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania. <u>Uzasadnienie:</u> W świetle nowych dowodów na efektywność kliniczną sunitynibu w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami, pochodzących z rejestru klinicznego, a wskazujących na znaczne wydłużenie przeżycia bez progresji (średnio 8 miesięcy) w porównaniu do obecnie stosowanej terapii, wskazane jest finansowanie ze środków publicznych tej technologii medycznej. Jednakże ze względu na konieczność ścisłego przestrzegania wskazań do takiego leczenia, liczne i ciężkie działania niepożądane oraz niezwykle wysoki koszt		

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

		terapii, powinna ona być dostępna w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, który zapewni odpowiednią jakość opieki nad chorymi, monitorowanie leczenia oraz optymalne wykorzystanie ograniczonych zasobów finansowych.	
	Stanowisko RK nr 56/16/2008 z dnia 28.02.2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych Sunitynib (Sutent) w leczeniu raka nerki zaawansowanego lub z przerzutami.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada Konsultacyjna rozpatrywała wniosek o finansowanie sunitynibu w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami w ramach programu terapeutycznego w kwietniu 2008. Od czasu wydania tej rekomendacji nie opublikowano wyników nowych badań dotyczących zastosowania sunitynibu w tym wskazaniu. Sunitynib ma udowodniony wpływ na przeżycie bez progresji i najprawdopodobniej również na przeżycie całkowite w raku nerki, ale koszt uzyskania tych efektów zdrowotnych w Polsce jest bardzo wysoki i wielokrotnie przekracza poziom efektywności kosztowej rekomendowany przez WHO. Przedstawione w złożonym powtórnie wniosku doniesienia konferencyjne nie mogą być podstawą do wiarygodnych analiz i zmiany rekomendacji.</p>	
	Stanowisko RK nr 12/2007 z dnia 20.12.2007	<p><u>Zalecenia:</u> Działając na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych stosowania sunitynibu w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) przy wnioskowanej cenie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Sunitynib jest skuteczny w leczeniu pacjentów, u których w trakcie terapii imatynibem, koszty uzyskania dodatkowego roku życia (LYG), dodatkowego roku bez progresji (PFLYG) i dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QUALY) zdecydowanie przekraczają próg kosztów efektywności rekomendowany przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) tj. wartość trzykrotnego PKB <i>per capita</i>.</p>	
	Stanowisko RK nr 14/04/2008 z dnia 01.04.2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Działając na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sunitynibu (Sutent) w leczeniu raka nerki zaawansowanego lub z przerzutami.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W jedynym dostępnym badaniu klinicznym z randomizacją, dotyczącym skuteczności sunitynibu w terapii I rzutu, wykazano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji i lepszą odpowiedź guza na leczenie w porównaniu z interferonem alfa. Ponieważ wyniki stanowią prezentację <i>interim analysis</i>, na tym etapie badania nie była możliwa ocena wpływu leczenia na ogólny czas przeżycia. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia wolnego od progresji oraz koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość za pomocą Sutentu w porównaniu z</p>	

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

		interferonem alfa zdecydowanie przekracza wartości akceptowalne zgodnie z rekomendacjami WHO.	
<b>Sorafenib</b>			
	<p>Stanowisko RP nr 61/2011 z dnia 27.06.2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 50/2011 z dnia 27.06.2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W stanowisku z dnia 14 grudnia 2009 roku Rada Konsultacyjna uznała sorafenib za lek o wykazanej skuteczności w leczeniu raka nerki. Koszt terapii był jednak niewspółmiernie wysoki do osiągniętej korzyści klinicznej, wobec czego Rada negatywnie zaopiniowała finansowanie sorafenibu ze środków publicznych. Obecna propozycja podmiotu odpowiedzialnego w zakresie ceny i strategii podziału kosztów, obniża koszt uzyskania korzyści zdrowotnej do akceptowalnego poziomu. Rada podkreśla, że pozytywne stanowisko w sprawie finansowania sorafenibu odnosi się wyłącznie do stosowania tego leku po uprzednim zastosowaniu immunoterapii.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych w II linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza immunoterapia z zastosowaniem cytokin lub przeciwwskazaniem do dalszego ich stosowania.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż zasadne jest zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych. Zgodnie ze stanowiskiem z dnia 14 grudnia 2009 roku sorafenib został uznany za lek o udowodnionej skuteczności, natomiast jego koszt był za wysoki w stosunku do efektywności klinicznej. Akceptowalny poziom kosztów uzyskania korzyści zdrowotnej może być uzyskany dzięki obecnej propozycji podmiotu odpowiedzialnego w zakresie ceny i strategii podziału kosztów.</p>
	<p>Stanowisko RK Nr 50/14/2010 Z dnia 05.07.2010 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 26/2010</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka wątrobowokomórkowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar)” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że w podgrupach chorych, zdefiniowanych w proponowanym programie terapeutycznym, terapia raka wątrobowokomórkowego z zastosowaniem sorafenibu charakteryzuje się zadowalającym stosunkiem ryzyka do efektu klinicznego i jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną o udokumentowanej skuteczności. Ponadto, Rada doceniła ofertę cenową przedstawioną przez Producenta sorafenibu, która pozwoliła istotnie obniżyć koszty terapii.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka wątrobowokomórkowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar®)” w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego, w kształcie zaproponowanym w projekcie programu zdrowotnego stanowiącego załącznik do pisma Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2010 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-251/GB/10).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zgodnie z informacjami zawartym w materiałach dołączonych do zlecenia wnioskodawcy oraz opiniami ekspertów, w leczeniu raka wątrobowokomórkowego nie istniała dotychczas interwencja farmakologiczna o udowodnionej skuteczności. Przewidziany do stosowania we wnioskowanym programie zdrowotnym sorafenib wykazuje aktywność terapeutyczną w tym wskazaniu i pozwala na znamienne wydłużenie czasu przeżycia pacjentów w przypadku jego stosowania.</p>
	<p>Stanowisko RK Nr 27/10/26/2009 Z dnia 14.12.2009</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 48/2009</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna nie uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie chorych z zaawansowanym rakiem nerki z wykorzystaniem produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, iż w porównaniu do poprzedniego wniosku, przedstawione dane kliniczne wnoszą nowe informacje na temat efektywności leku, ale jego koszt nadal pozostaje niewspółmiernie wysoki do osiągniętej korzyści klinicznej, wobec czego Rada podtrzymuje swoje poprzednie stanowisko o braku zasadności finansowania</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Sorafenib był już oceniany we wnioskowanym wskazaniu w roku 2008 i uzyskał negatywne stanowisko Rady Konsultacyjnej w sprawie finansowania ze środków publicznych. Ilość dostępnych wyników badań była skromna, a wyniki nie wykazały istnienia znamiennej statystycznie różnicy całkowitych czasów przeżycia chorych pomiędzy grupą leczoną sorafenibem, a grupą otrzymującą placebo. Nie</p>

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

		tej terapii ze środków publicznych.	potwierdzono w nich efektywności klinicznej sorafenibu, uzasadniającej wysokie koszty terapii. W porównaniu do poprzedniego wniosku, przedstawione obecnie dane kliniczne wnoszą nowe informacje na temat efektywności leku, ale jego koszt nadal pozostaje niewspółmiernie wysoki do osiągniętej korzyści klinicznej, a dane na temat jakości życia wskazują na porównywalną jakość życia pacjentów w grupach placebo oraz sorafenbu. Wobec powyższego zasadnym jest podtrzymanie stanowiska Rady Konsultacyjnej i nie rekomendowanie finansowania tej terapii ze środków publicznych.
	Stanowisko RK nr 22/07/2008 z dnia 30.06.2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Działając na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych Sorafenib (Nexavar®) w II rzucie leczenia zaawansowanego raka nerki.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Efektywność kliniczną sorafenibu porównano z efektywnością placebo w pojedynczej próbie klinicznej z randomizacją (badanie TARGET). Analiza wykonana w trakcie trwania badania (interim analysis) nie wykazała istnienia znamiennej statystycznie różnicy całkowitych czasów przeżycia chorych pomiędzy grupą leczoną sorafenibem, a grupą otrzymującą placebo. Pełnych, końcowych wyników badania TARGET nie opublikowano dotychczas w czasopiśmie recenzowanym. Koszty uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) oraz dodatkowego roku Życia skorygowanego o jakość (QALY) przy leczeniu Nexavarem w porównaniu z leczeniem placebo zdecydowanie przekraczają wartości rekomendowane przez WHO. Ewentualne finansowanie Nexavaru może spowodować znaczny, nieuzasadniony wzrost wydatków publicznych. Analizy wykonane w Kanadzie, Australii i Szkocji wykazały, iż dotychczas nie potwierdzono dostatecznej efektywności klinicznej sorafenibu w zaawansowanym raku nerki, uzasadniającej wysokie koszty terapii, co pozwoliłoby na rekomendowanie finansowania tej technologii.</p>	

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Rak nerkowokomórkowy (RCC – Renal Cell Carcinoma) to złośliwy rozrost komórek wywodzący się z nabłonka cewek proksymalnych (najczęściej) lub innych odcinków nefronu.<sup>1</sup>

### Epidemiologia

Nowotwory nerek zajmują trzecią co do częstości występowania pozycję wśród nowotworów wywodzących się z układu moczowo-płciowego, stanowiąc około 2-3% nowotworów ludzi dorosłych. Raki nerkowo komórkowe stanowią około 85-90% guzów mięszzowych nerki. Średni wiek zachorowań obniża się, jednak nadal 80% przypadków rozpoznawanych jest u osób w wieku 40-69 lat. Na raka nerki częściej chorują mężczyźni, współczynnik zachorowań mężczyzn w stosunku do kobiet wynosi 3:2. Guzy powiązane z występowaniem rodzinnym stanowią około 4% przypadków. Wśród nowotworów urologicznych rak nerki ma najwyższy współczynnik śmiertelności, umiera bowiem około 40% chorych. W 2007 roku w Polsce

<sup>1</sup> Antczak, Myśliwiec, Pruszczyk; Wielka Interna, Nefrologia pod redakcją Michała Myśliwca; Medical Tribune Polska

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

odnotowano 2305 zachorowań na nowotwory nerki u mężczyzn (wskaźnik struktury 3,6%, standaryzowany współczynnik zachorowalności 8,9 na 100 000) i 1581 u kobiet (wskaźnik struktury 2,45%, standaryzowany współczynnik zachorowalności 4,8 na 100 000). Z powodu nowotworów nerki w 2005 r. zmarło w Polsce 1581 mężczyzn i 931 kobiet (odpowiednio, wskaźniki struktury 2,9 i 2,3%, standaryzowane współczynniki umieralności 5,7 i 2,2 na 100 000). Na świecie i w Polsce obserwuje się stały wzrost zachorowalności na nowotwory nerki (około 1,5-5,9% rocznie).<sup>2</sup>

Tabela 3. Epidemiologia w opinii ekspertów klinicznych (warunki polskie)

Ekspert	Epidemiologia
[REDACTED]	<p>„Rocznie do pierwszej linii leczenia z udziałem inhibitorów wielokinazowych (np. sunitynib) kwalifikuje się w Polsce około 800 chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (oszacowanie własne – uwzględnienie wskaźników epidemiologicznych oraz struktury zaawansowania nowotworu i charakterystyki klinicznej chorych).”</p> <p>„Rocznie do drugiej linii leczenia (np. sorafenib) kwalifikuje się w Polsce około 350 chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (oszacowanie własne – uwzględnienie wskaźników epidemiologicznych oraz struktury zaawansowania nowotworu i charakterystyki klinicznej chorych).”</p>
[REDACTED]	<p>„W 2009 r. zarejestrowano w Polsce 4599 zachorowań na raka nerki (ICD-10 C64). W ok. 25% przypadków choroba jest zaawansowana w chwili rozpoznania (ok. 1150 przypadków). Spośród zachorowań w stadium ograniczonym (I-II) z lat poprzednich (np. do 5 lat) będą występowały nawroty (uogólnienie choroby) z częstością ok. 10-20% rocznie. Skumulowana liczba nowych chorych w stadium uogólnienia wyniesie zatem ok. 4500 rocznie.</p> <p>Po zastosowaniu leczenia systemowego I linii u większości chorych będzie dochodzić do nawrotu choroby i z czasem będą oni wymagać leczenia II linii. Biorąc pod uwagę, że odsetek chorych na RCC jasnokomórkowego (c) lub z przeważającym komponentem cRCC, po nefrektomii, z przerzutami tylko w płucach, w korzystnej grupie rokowniczej wynosi ok. 10-20%, liczbę chorych potencjalnie kwalifikujących się do leczenia II linii z zastosowaniem pazopanibu można oszacować na ok. 200-300.”</p>
[REDACTED]	<p>„Nie posiadam takich danych”</p>

### Etiologia i patogeneza

Wśród czynników zwiększających ryzyko raka nerki wymienia się: przewlekłe dializy, otyłość (zwłaszcza u kobiet), palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, przewlekłe przyjmowanie leków (diuretyki, preparaty fenacetyny) oraz związaną z wykonywanym zawodem ekspozycję na garbniki, metale ciężkie (kadm, arsen), azbest, trójchloroetylen, a także zwyrodnienie wielotorbielowate nerek w przebiegu przewlekłej niewydolności czy przebytą radioterapię. Większość nowotworów nerek ma charakter sporadyczny, jednak opisano pewne typy raka nerkowokomórkowego uwarunkowanego genetycznie.<sup>3</sup> W raku nerki podkreśla się znaczenie transformujących czynników wzrostu TGF $\alpha$  i TGF $\beta$  oraz czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF. TGF $\alpha$  ma wchodzić w reakcje z czynnikiem wzrostu naskórka, pobudzając niekontrolowaną proliferację komórek i angiogenezę. TGF $\beta$  ma mieć natomiast wpływ na odpowiedź immunologiczną gospodarza. Istotną rolę w powstawaniu nowotworów litych, w tym raka nerki, przypisuje się metalotioneinom, bogatym w cysteinę białkom, które wiążą metale ciężkie, głównie kadm i cynk. Zmiana ich

<sup>2</sup> Cezary Szczylik, Gabriel Wcisło; Rak nerki, współczesna diagnostyka i terapia; Termedia wydawnictwa medyczne; Poznań 2010

<sup>3</sup> Antczak, Myśliwiec, Pruszczyk; Wielka Interna, Nefrologia pod redakcją Michała Myśliwca; Medical Tribune Polska



leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

aktywności może powodować wiązanie się metali z onkogenami i genami supresorowymi, zmieniając ich funkcje komórkowe, w konsekwencji doprowadzając do rozrostu złośliwego.<sup>4</sup>

### Rozpoznawanie

Podstawą rozpoznania raka nerkowokomórkowego są takie nieinwazyjne badania obrazowe jak USG lub TK, wykonywane ze wskazań pozanerkowych lub z powodu nieswoistych dolegliwości w obrębie jamy brzusznej. Każdy guz lity nerki w USG czy budzący wątpliwości torbiel powinny być weryfikowane w badaniu TK o wysokiej rozdzielczości, z podaniem środka kontrastującego. Złotym standardem jest tomografia spiralna. Rezonans magnetyczny (MR) ma przewagę nad TK w obrazowaniu stopnia zajęcia naczyń żylnych. Klasyczne zalecenia urologiczne mówią, że badania MR są wskazane u chorych uczulonych na środki cieniujące i z upośledzoną czynnością nerek. Badaniami uzupełniającymi są ultrasonografia dopplerowska oraz echokardiografia przezprzełykowa (oba ukierunkowane na opis stopnia zaawansowania zmian w żyłach głównej dolnej i tętnicach nerkowych). Inne badania obrazowe (TK głowy, scyntygrafia kości) są wykonywane przy odpowiednich wskazaniach klinicznych. Przed podjęciem decyzji o rodzaju i rozległości zabiegu operacyjnego niezbędna jest ocena wydolności nerek oraz rozważnie oceny czynności każdej z nerek w badaniu scyntygraficznym. Ostateczne potwierdzenie raka potwierdza obraz histopatologiczny.

### Obraz kliniczny

Rak nerki daje nieliczne objawy kliniczne, co powoduje, że jest rozpoznawany zbyt późno. Tylko 40% przypadków diagnozuje się w stadiach wczesnych, 25% przypadków rozpoznaje się w stadium znacznego zaawansowania miejscowego, a u ponad 30% chorych nowotwór ten jest wykrywany w stadium przerzutowym. Objawy nowotworów nerek nie są od razu ostre i jednoznaczne. Do rozpoznania często dochodzi, kiedy szuka się przyczyny ogólnego osłabienia, utraty masy ciała, stanów podgorączkowych, nocnych potów, uporczywego kaszlu, częstych infekcji dróg moczowych, nawracających infekcji wirusowych związanych z upośledzeniem odporności, niedokrwistości czy hiperkalcemii. W 1/3 przypadków nowotwór ten jest wykrywany, gdy pojawiają się przerzuty w płucach, tkankach miękkich, kościach, wątrobie lub ośrodkowym układzie nerwowym. Niezwykle istotnym objawem klinicznym jest mikroskopowy lub makroskopowy krwiomocz. Wskazuje on na kontakt guza z układem odprowadzającym mocz i występuje u ok. 40% chorych na raka nerki. Najbardziej charakterystyczną cechą tej choroby jest skryty i bezbólony przebieg pierwszego okresu wzrostu guza, co opóźnia rozpoznanie. Objawy kliniczne raka nerki można podzielić na wynikające z miejscowego zaawansowania guza, obecności przerzutów, jak również występowania tzw. zespołów paranowotworowych związanych z produkcją przez komórki guza lub zdrowe tkanki hormonów takich jak: renina, erytropoetyna, glukagon, insulina, parathormon, gonadotropiny, hormon ACTH-podobny, aldosteron czy różnych cytokin. W przebiegu choroby ujawnia się nadciśnienie tętnicze, dysfunkcje wątrobowe, policytomia, niedokrwistość, hiperkalcemia, amyloidoza typu AA.<sup>5</sup> Rak nerki najczęściej daje przerzuty do płuc, kości, wątroby i mózgu. Niekiedy pierwszymi objawami są dolegliwości i nieprawidłowości wywołane przez przerzuty, np. bóle kostne, hiperkalcemia, wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej i złamania patologiczne (w przypadku przerzutów do kości) lub różnego rodzaju zaburzenia neurologiczne w sytuacji przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego.

### Klasyfikacja

Stopień zaawansowania RCC ocenia się na podstawie klasyfikacji TNM (wg American Joint Committee on Cancer oceniająca guz pierwotny (T), regionalne węzły chłonne (N) oraz przerzuty odległe (M)) lub klasyfikacji Robsona. Dla pełniejszej oceny stopnia zaawansowania raka i rokowania tworzy się jednak bardziej precyzyjne skale, uwzględniając między innymi stopień odróżnicowania komórek nowotworu zależnie od struktury ich jąder komórkowych (skala Fuhrmana), postać histopatologiczną nowotworu, stan ogólny chorego, stężenie hemoglobiny i liczbę płytek oraz nasilenie objawów miejscowych. Obok klasycznego systemu stopnia zaawansowania choroby TNM utworzono kilka bardziej precyzyjnych skal pomocnych w ocenie rokowania i planowania leczenia RCC, takich jak Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) Score, UCLA Integrated Staging System czy Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Nomogram.

<sup>4</sup> Andrzej Książka, Bolesław Rutkowski; Nefrologia; wydawnictwo CZELEJ; Lublin 2004

<sup>5</sup> Cezary Szczylik, Gabriel Wcisło; Rak nerki, współczesna diagnostyka i terapia; Termedia wydawnictwa medyczne; Poznań 2010

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

## Leczenie i cele leczenia

Podstawą terapii raka nerkowokomórkowego nerki jest leczenie chirurgiczne. W zależności od stadium zaawansowania choroby zaleca się nefrektomię oszczędzającą pozostały miąższ nerki lub nefrektomię radykalną, która w zaawansowanych stadiach choroby, zwłaszcza z przerzutami, jest zabiegiem redukującym masę guza (cytoredukcyjnym), co poprawia rokowanie chorych, u których planuje się immunoterapię lub leczenie celowane. Nefrektomia może też mieć charakter paliatywny, głównie u pacjentów z silnymi bólami, obfitymi krwawieniami lub burzliwie przebiegającymi zespołami paranowotworowymi.

Rak nerkowokomórkowy jest niewrażliwy na promieniowanie jonizujące i większość chemioterapeutyków w monoterapii i skojarzeniach. Ma to związek m.in. z nadmierną ekspresją genów odpowiedzialnych za rozwój odporności na chemioterapeutyki, przy znacznym stopniu zaawansowania rokowanie jest więc bardzo złe. Tymczasem 25-30% chorych ma przerzuty odległe już w chwili rozpoznania.

Ze względu na dużą zależność biologii tego nowotworu od czynności układu odpornościowego pierwsze próby leczenia celowanego polegały na immunoterapii. Stosuje się w tym celu interleukinę 2 (IL-2) oraz interferon  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ).

Istotną rolę w rozwoju raka nerkowokomórkowego odgrywa nadmierna ekspresja czynników wzrostu (w tym PDGF i VEGF), co tłumaczy dlaczego nowotwory te cechują się wybitnie rozwiniętym krążeniem patologicznym. Hamowanie czynności wymienionych mediatorów stało się podstawą celowanej terapii zachowawczej zaawansowanych postaci raka nerkowokomórkowego. Pierwszym z tych leków jest rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne wiążące VEGF – bewacyzumab, który stosuje się jako lek pierwszego rzutu u chorych z zaawansowanymi postaciami raka nerkowokomórkowego i jako lek drugiego rzutu w razie braku reakcji na terapię immunomodulującą. Leczenie jest dość dobrze tolerowane. Kolejnymi lekami stosowanymi w terapii ukierunkowanej na antagonizowanie czynników wzrostu i angiogenezę są sorafenib i sunitynib – inhibitory wielu kinaz, hamują aktywność kinaz tyrozynowych, sprzężonych z wieloma receptorami, których ekspresja jest znaczenie nasiloną w komórkach nowotworowych. Innym lekiem wykorzystywanym w terapii RCC jest temsyrolimus, który zaburza cykl komórkowy hamując przejścia z fazy G1 do S. W analogiczny sposób działają leki immunosupresyjne stosowane w transplantologii: syrolimus (rapamycyna) i ewerolimus. Prowadzi się coraz więcej badań nad skutecznością i bezpieczeństwem omówionych leków w skojarzeniach, zarówno w farmakoterapii pierwszego rzutu, jak i w przypadku, kiedy jeden z leków w monoterapii okazał się nieskuteczny. Oceniane są między innymi zestawienia bewacyzumabu z interferonem, sorafenibu z interferonem, bewacyzumabu z sorafenibem i bewacyzumabu z sunitynibem.

## Rokowanie

Pięcioletnie przeżycie ogółu chorych z rakiem nerkowokomórkowym sięga 60%. U pacjentów z nowotworem w stadium T1N0 (guz o średnicy do 7cm ograniczony do nerki bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych) przekracza 90%, w stadium T2N0 (guz wielkości ponad 7cm w największym wymiarze ograniczony do nerki bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych) waha się między 70 a 90%, natomiast w stadium T3N0 (guz wrasta do światła dużych żył lub nacieka na nadnercze albo tkanki okołonerkowe, nie przekraczając powięzi Geroty bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych) i T3N1 (guz wrasta do światła dużych żył lub nacieka na nadnercze albo tkanki okołonerkowe, nie przekraczając powięzi Geroty z przerzutem w pojedynczym regionalnym węzle chłonnym) 60-70%. Pięcioletnie przeżycie w nowotworach wrastających do żyły nerkowej i głównej dolnej waha się między 25 a 50%. U chorych z przerzutami odległymi w chwili rozpoznania przeżycie pięcioletnie nie przekracza jednak 10%, a mediana przeżycia wynosi 10 miesięcy.<sup>6</sup>

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj	Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 200 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990764877 Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 200 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990764884 Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990764891
--	---

<sup>6</sup> Antczak, Myśliwiec, Pruszczyk; Wielka Interna, Nefrologia pod redakcją Michała Myśliwca; Medical Tribune Polska

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

i wielkość opakowania, EAN13	Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 400 mg, 60 tabl., kod EAN 5909990764907
Substancja czynna	pazopanib
Droga podania	podanie doustne
Mechanizm działania	Pazopanib jest podawanym doustnie silnym, o wielokierunkowym działaniu, inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGFR)-1, -2, i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)- $\alpha$ i - $\beta$ 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- $\beta$ 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.

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	14.06.2010 r.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. Renal Cell Carcinoma, RCC) Leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC)
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p><b>Dorośli:</b> zalecana dawka pazopanib wynosi 800 mg raz na dobę</p> <p><b>Modyfikacja dawki</b></p> <p>W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia, w celu opanowania działań niepożądanych, dawkę należy dostosowywać, zmieniając ją stopniowo, za każdym razem o 200 mg. Dawka pazopanibu nie powinna być większa niż 800 mg.</p> <p><b>Dzieci i młodzież:</b></p> <p>Nie zaleca się stosowania pazopanibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.</p> <p><b>Pacjenci w podeszłym wieku</b></p> <p>Dane dotyczące stosowania pazopanibu u osób w wieku 65 lat i starszych są ograniczone. Ogólnie w badaniach klinicznych pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania pazopanibu u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat w porównaniu z młodszymi pacjentami. Doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami. Nie można jednak wykluczyć większej wrażliwości u niektórych osób w podeszłym wieku.</p> <p><b>Zaburzenia czynności nerek</b></p> <p>Z uwagi na małe wydalanie pazopanibu i jego metabolitów przez nerki, jest mało prawdopodobne, aby zaburzenia czynności nerek miały klinicznie istotny wpływ na farmakokinetykę pazopanibu. Dlatego u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 30 ml/min nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min należy zachować ostrożność, ponieważ brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania pazopanibu w tej grupie pacjentów.</p> <p><b>Zaburzenia czynności wątroby</b></p> <p>Nie określono w pełni bezpieczeństwa stosowania ani farmakokinetyki pazopanibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4). Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oparte są na badaniach farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i konieczne jest ściśle monitorowanie podczas stosowania pazopanibu, ponieważ istnieje możliwość zwiększenia ekspozycji na produkt leczniczy. Zaleca się, aby pacjenci z łagodnymi nieprawidłowościami parametrów czynności wątroby (określanymi albo jako prawidłowe stężenie bilirubiny oraz dowolny stopień podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) lub zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej (&gt; 35%) do 1,5 x górnej granicy normy (GGN), niezależnie od aktywności AIAT) byli</p>

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

	początkowo leczeni dawką 800 mg pazopanibu raz na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako zwiększenie stężenia bilirubiny > 1,5 x do 3 x GGN, niezależnie od aktywności AlAT) zaleca się zmniejszenie dawki do 200 mg raz na dobę.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Leczenie dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (STS), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozlanej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancje pomocniczą
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE
Produkt leczniczy Votrient (pazopanib), tabletki powlekane 200 mg i 400 mg został zarejestrowany przez FDA we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym	

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto		Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 200 mg, 30 tabl. Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 200 mg, 90 tabl. Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 400 mg, 30 tabl. Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 400 mg, 60 tabl.
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy	
Poziom odpłatności	Bezpłatnie	
Grupa limitowa	Program lekowy	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka		

### Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 7. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie raka nerki pazopanibem (ICD-10 C64 Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej)
Cel programu	Leczenie zaawansowane raka nerki I i II rzutu pazopanibem
Kryteria włączenia do programu	Do leczenia zaawansowanego raka nerki pazopanibem w ramach programu kwalifikują się pacjenci spełniający poniższe kryteria: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Histologicznie potwierdzone rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym</li> <li>2) Zaawansowanie nowotworu w stadium miejscowym, pierwotnego uogólnienia lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym</li> <li>3) Brak wcześniejszego leczenia raka nerki lub wcześniejsze leczenie z zastosowaniem cytokin (udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu – <math>\alpha</math> (INF – <math>\alpha</math>) lub przeciwwskazania do stosowania INF – <math>\alpha</math>)</li> <li>4) Uprzednie wykonanie nefrektomii doszczętne lub oszczędzające</li> <li>5) Możliwa obiektywna ocena w badaniach obrazowych metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR</li> <li>6) Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów i/lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy)</li> <li>7) Stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego</li> <li>8) Korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan – Kettering)</li> </ol>

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

	<p>Cancer Center)</p> <p>9) Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią</p> <p>10) Nieobecność innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy oraz raka podstawnkomórkowego skóry</p> <p>11) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi</p> <p>a) Wyniki badań czynności wątroby</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta)</li> <li>- aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 8-krotnej górnej granicy normy</li> </ul> <p>b) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba płytek krwi większa lub równa 105/mm<sup>3</sup></li> <li>- bezwzględna liczna granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa 1500/mm<sup>3</sup></li> <li>- poziom hemoglobiny większy lub równy 9,5g/dl</li> </ul> <p>12) nieobecność chorób układu sercowo-naczyniowego, które nie mogą być opanowane przy użyciu dostępnych metod leczenia</p> <p>Kryteria włączenia muszą być spełnione łącznie</p>
<p><b>Kryteria wyłączenia z programu</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku</li> <li>2) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na pazopanib lub na każdą z substancji pomocniczych</li> <li>3) Nawracająca lub nieakceptowana toksyczność powyżej 3 stopnia wg skali WHO</li> <li>4) Utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego</li> <li>5) Wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia oraz wystąpienie objawów toksyczności ze strony wątroby <math>\geq 3</math> stopnia</li> <li>6) Istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku</li> </ol>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Zalecana dawka pazopanibu wynosi 800 mg doustnie raz na dobę</li> <li>2) Modyfikacje dawki w zależności od indywidualnej tolerancji leczenia w celu opanowania działań niepożądanych - dawkę należy dostosować zmieniając ją stopniowo za każdym razem o 200 mg. Dawka pazopanibu nie powinna być większa niż 800 mg.</li> <li>3) Zaleca się aby pacjenci z łagodnymi nieprawidłowościami parametrów czynności wątroby byli leczeni na początku dawką 800 mg pazopanibu raz na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecane jest stosowanie zmniejszonej dawki 200 mg pazopanibu. Stosowanie pazopanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</li> </ol>
<p><b>Monitorowanie leczenia</b></p>	<p><u>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem</li> <li>2) oznaczenie stężenia kreatyniny</li> <li>3) oznaczenia stężenia bilirubiny</li> <li>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej</li> <li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej</li> <li>6) oznaczenie aktywności LDH</li> <li>7) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej</li> </ol> <p>Badania wykonuje się</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) co 4 tygodnie</li> </ol> <p><u>Monitorowanie skuteczności leczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru</li> <li>2) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli wykonanie badania KT klatki piersiowej nie było wyjściowo konieczne</li> <li>3) EKG</li> <li>4) Inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych</li> </ol> <p>Badania wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Nie rzadziej niż co 12 tygodni</li> <li>2) Co trzeci kurs leczenia pazopanibem</li> <li>3) Przed zakończeniem leczenia</li> <li>4) W chwili wyłączenia z programu o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji</li> </ol>

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

	choroby Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona zgodnie z kryteriami RECIST lub Choi
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu zaawansowany rak nerkowokomórkowy

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2011  Data ponownego rozpatrzenia: grudzień 2013	<p><b>Pazopanib</b> - rekomendowany w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, którzy nie byli wcześniej poddani terapii, którzy otrzymują 0 lub 1 punkt w skali ECOG (European Cooperative Oncology Group) oraz gdy wytwórca zapewnia pazopanib z 12,5% zniżką na liście cen oraz zapewnia potencjalny rabat w przyszłości związany z wynikami badania head-to-head COMPARE, jak uzgodniono na zasadach włączania pacjentów i potwierdzenia kiedy będą dostępne wyniki badania COMPARE.</p> <p>Pacjenci chorzy na zaawansowanego przerzutowego raka nerkowokomórkowego dotychczas leczeni pazopanibem, którzy nie spełniają wyżej wymienionych kryteriów powinni mieć możliwość kontynuowania terapii do czasu aż uznają za zasadne, wraz z lekarzem, przerwanie terapii.</p> <p>Możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego są ograniczone i obecnie tylko <b>sunitynib</b> jest rekomendowany przez NICE w leczeniu I linii.</p> <p>W opinii specjalistów klinicznych <b>pazopanib</b> jest przydatną opcją w leczeniu RCC ponieważ ma korzystniejszy profil toksykologiczny niż <b>sunitynib</b> i jest przypuszczalnie tak samo skuteczny</p>
USA	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2010	<p>Leczenie pacjentów w IV stadium choroby lub z nawrotem choroby lub ze zmianami nienadającym się do resekcji</p> <p><u>I linia leczenia (histologia <i>clear cell</i>)</u></p> <p><b>Sunitynib</b> (kategoria 1)</p> <p><b>Sorafenib</b> (kategoria 2A, dla wyselekcjonowanych pacjentów)</p> <p><b>Temsirolimus</b> (kategoria 1 dla pacjentów o złym rokowaniu i 2B dla wyselekcjonowanych pacjentów z innych grup ryzyka)</p> <p><b>Bewacyzumab + IFN<math>\alpha</math></b> (kategoria 1)</p> <p><b>Pazopanib</b> (kategoria 1)</p> <p><b>Wysokie dawki IL-2</b> (kategoria 2A)</p> <p><u>I linia leczenia (histologia <i>non clear cell</i>)</u></p> <p><b>Temsirolimus</b> (1 kategoria dla pacjentów ze złym rokowaniem, kategoria 2A dla pacjentów z innych grup ryzyka)</p> <p><b>Sorafenib</b> (kategoria 2A)</p> <p><b>Sunitynib</b> (kategoria 2A)</p> <p><b>Pazopanib</b> (kategoria 3)</p> <p>Chemioterapia (kategoria 3): <b>gemcytabina, kapecytabina, floksurydyna, 5-fluorouracyl, doksorubicyna</b> (tylko w leczeniu mięsaków)</p> <p><u>II linia leczenia (histologia <i>clear cell</i>)</u></p> <p><b>Ewerolimus</b> (kategoria 1 po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej)</p> <p><b>Sorafenib</b> (kategoria 1 po leczeniu cytokinami i kategoria 2A po leczeniu innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej)</p> <p><b>Sunitynib</b> (kategoria 1 po leczeniu cytokinami i kategoria 2A po leczeniu</p>

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

		<p>innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej)  <b>Pazopanib</b> (kategoria 1 po leczeniu cytokinami i kategoria 3 po leczeniu innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej)  <b>Temsirolimus</b> (kategoria 2A po leczeniu cytokinami i kategoria 2/b po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej)  <b>Bewacyzumab</b> (kategoria 2B)  <b>IFN</b> lub <b>IL-2</b> (kategoria 2B)</p> <p><i>1 kategoria - zgodnie z zatwierdzeniem FDA, oparta o dowody o wysokiej wiarygodności</i>  <i>2A kategoria – oparta o dowody o mniejszej wiarygodności przy jednoczesnym bezsprzecznym konsensusie NCCN, iż interwencja jest odpowiednia</i>  <i>2B – oparta o dowody o mniejszej wiarygodności przy jednoczesnym konsensusie NCCN, iż interwencja jest odpowiednia</i>  <i>3 – oparta o dowody o niezaklasyfikowanym poziomie wiarygodności ze znaczącą różnicą zdań czy interwencja jest odpowiednia</i></p>
Europa	European Association of Urology, 2010	<p><u>I linia leczenia:</u>  <b>Sunitynib</b> (niskie ryzyko lub średnie ryzyko mRCC, poziom rekomendacji: A)  <b>Bewacyzumab/interferon alfa</b> (niskie ryzyko lub średnie ryzyko mRCC, poziom rekomendacji: A)  <b>Pazopanib</b> (niskie ryzyko lub średnie ryzyko mRCC, poziom rekomendacji: A)  <b>Temsirolimus</b> (wysokie ryzyko mRCC, poziom rekomendacji: A)  <b>Interferon alfa</b> lub wysokie dawki <b>interleukiny 2</b> (wybrani pacjenci – histologia <i>clear cell</i> lub pacjenci o dobrym rokowaniu, poziom rekomendacji: C)</p> <p><u>II linia leczenia:</u>  <b>Sorafenib</b> (po niepowodzeniu terapii cytokinami, poziom rekomendacji: A)  <b>Pazopanib</b> (po niepowodzeniu terapii cytokinami, poziom rekomendacji: A)  <b>Ewerolimus</b> (po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej, poziom rekomendacji: A)</p> <p><i>Kategoria A rekomendacji: wydane na podstawie badań klinicznych wysokości i konsekwentnie odnoszące się do konkretnych rekomendacji i zawierające co najmniej jedno randomizowane badanie kliniczne.</i>  <i>Kategoria C: Wykonane pomimo braku badań klinicznych dobrej jakości bezpośrednio dotyczących zagadnienia</i></p>
Kanada	Alberta Health Service, 2012	<p><u>I linia leczenia</u>  <b>Sunitynib</b>  <b>Temsirolimus</b> (pacjenci o złym rokowaniu)  <b>Pazopanib</b></p> <p><u>II linia leczenia</u>  <b>Sunitynib</b> (mRCC, po niepowodzeniu terapii cytokinami, na podstawie badania klinicznego II fazy)  <b>Sorafenib</b> (po niepowodzeniu terapii cytokinami)  <b>Ewerolimus</b> (po progresji po zastosowaniu sunityn bu, sorafen bu lub obu)</p>
Kanada	Canadian Kidney Cancer Forum Consensus Update 2011	<p><u>I linia leczenia</u>  Poziom 1 dowodów:  <b>Sunitynib</b> (dobre lub średnie rokowanie)  <b>Bewacyzumab + interferon</b> (dobre lub średnie rokowane)  <b>Pazopanib</b> (dobre lub średnie rokowanie)  <b>Temsirolimus</b> (złe rokowanie)</p> <p>Poziom &lt;1 dowodów:  Wysokie dawki <b>interleukiny 2</b>  <b>Sorafenib</b> (dobre lub średnie rokowanie)  <b>Sunitynib</b> (złe rokowanie)</p> <p><u>II linia leczenia</u>  Poziom 1 dowodów:  <b>Sorafenib</b> (po niepowodzeniu terapii cytokinami)  <b>Pazopanib</b> (po niepowodzeniu terapii cytokinami)</p>

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

		<p><b>Ewerolimus</b> (po niepowodzeniu terapii VEGF)          Poziom &lt;1 dowodów:  <b>Sunitynib</b>  <b>Bewacyzumab + interferon</b>  <b>Sunitynib lub Sorafenib</b> (gdy nie stosowano wcześniej terapii celowanej, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii mTOR)</p>
Europa	European Society for Medical Oncology (ESMO), 2010	<p><u>I linia leczenia</u>  <b>Sunitynib</b> (dobre lub średnie rokowanie)  <b>Bewacyzumab + interferon (pazopanib)</b> (dobre lub średnie rokowanie)  <b>Temsirolimus</b> (złe rokowanie)          Opcjonalnie:  <b>Cytokiny</b> (z tym wysokie dawki interleukiny 2)  <b>Sunitynib</b>  <u>II linia leczenia</u>  <b>Sorafenib (pazopanib)</b> (po leczeniu cytokinami)  <b>Ewerolimus</b> (po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej)          Opcjonalnie:  <b>Temsirolimus</b>  <b>Sunitynib</b>  <b>Sorafenib</b></p>



leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie I i II rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>█</p> <p>Nie zgłoszono konfliktu interesów</p>	<p><i>I linia leczenia</i> Chorzy na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w ramach pierwszej linii leczenia otrzymują sunitynib (grupa korzystnego i pośredniego rokowania) lub immunoterapię interferonem (grupa korzystnego rokowania z przerzutami ograniczonymi do płuc)</p> <p><i>II linia leczenia</i> Chorzy na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w ramach drugiej linii leczenia otrzymują sorafenib (grupa chorych po wcześniejszym stosowaniu immunoterapii) lub ewerolimus (grupa chorych po wcześniejszym stosowaniu sunitynibu)</p>	<p><i>I linia leczenia</i> Sunitynib (w ramach leczenia pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego)</p> <p><i>II linia leczenia</i> Pazopanib – w ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami – może zastąpić sorafenib</p>	<p><i>I linia leczenia</i> Obecnie jedynym lekiem dopuszczonym do stosowania w pierwszej linii leczenia chorych zna zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z grupy korzystnego lub pośredniego rokowania jest sunitynib</p> <p><i>II linia leczenia</i> Obecnie najtańszym lekiem dopuszczonym do stosowania w ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszej immunoterapii cytokinami jest sorafenib</p>	<p><i>I linia leczenia</i> Obecnie lekiem zalecanym do stosowania w ramach pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z grupy korzystnego lub pośredniego rokowania jest sunitynib (Rek nerki. W: Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego – Gdańsk 2011)</p> <p><i>II linia leczenia</i> Obecnie lekiem zalecanym do stosowania w ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po niepowodzeniu wcześniejszej immunoterapii cytokinami jest sorafenib (Rek nerki. W: Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego – Gdańsk 2011)</p>	<p><i>I linia leczenia</i> Obecnie lekiem zalecanym do stosowania w ramach pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z grupy korzystnego lub pośredniego rokowania jest sunitynib (Rek nerki. W: Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego – Gdańsk 2011)</p> <p><i>II linia leczenia</i> Obecnie lekiem zalecanym do stosowania w ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po niepowodzeniu wcześniejszej immunoterapii cytokinami jest sorafenib (Rek nerki. W: Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego – Gdańsk 2011)</p>
<p>█</p> <p>Nie zgłoszono konfliktu interesów</p>	<p><i>I linia leczenia</i> - interferon <math>\alpha 2a</math> ± bewacyzumab (RCC jasnokomórkowy (c) lub z przeważającym komponentem cRCC, stan po nefrektomii, przerzuty tylko w płucach, rokowanie korzystne) [ok. 10%] - sunitynib (RCC jasnokomórkowy (c) lub z przeważającym komponentem cRCC, stan po nefrektomii, rokowanie korzystne i pośrednie) [ok. 40%] - pazopanib (RCC</p>	<p><i>I linia leczenia</i> - interferon <math>\alpha 2a</math>: w przypadkach nietolerancji lub opcja - sunitynib: alternatywna opcja terapeutyczna</p> <p><i>II linia leczenia</i> sorafenib: alternatywna opcja terapeutyczna</p>	<p><i>I i II linia leczenia</i> Koszty stosowanie leków ukierunkowanych molekularnie są zbliżone, nie dysponuję danymi porównawczymi</p>	<p><i>I linia leczenia</i> - skuteczność inhibitorów kinazowych jest porównywalna w ocenie pośredniej; wyniki badania randomizowanego NCT00720941 nie są jeszcze dostępne - randomizowane badania dotyczące oceny preferencji pacjentów wskazuje na przewagę pazopanibu nad sunitynibem</p> <p><i>II linia leczenia</i> W ocenie pośredniej, skuteczność</p>	<p><i>I linia leczenia</i> - interferon <math>\alpha 2a</math> ± bewacyzumab (RCC jasnokomórkowy (c) lub z przeważającym komponentem cRCC, stan po nefrektomii, przerzuty tylko w płucach, rokowanie korzystne) - sunitynib (RCC jasnokomórkowy (c) lub z przeważającym komponentem cRCC, stan po nefrektomii, rokowanie korzystne i pośrednie) - pazopanib (RCC</p>

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

	<p>jasnokomórkowy (c) lub z przeważającym komponentem cRCC, stan po nefrektomii, rokowanie korzystne i pośrednie)[0-5%]</p> <p>- temsyrolimus (RCC różne typy histologiczne, rokowanie niekorzystne) [0-5%]</p> <p>II linia leczenia</p> <p>- sorafenib (po cytokinach) [ok. 40%]</p> <p>- pazopanib (po cytokinach) [0-5%]</p> <p>- ewerolimus (po inhibitorze kinaz tyrozynowych) [ok. 60%]</p>			<p>pazopanibu jest porównywalna do sorafenibu; ocen bezpośrednich nie było</p>	<p>jasnokomórkowy (c) lub z przeważającym komponentem cRCC, stan po nefrektomii, rokowanie korzystne i pośrednie)</p> <p>- temsyrolimus (RCC różne typy histologiczne, rokowanie niekorzystne)</p> <p>II linia leczenia</p> <p>- sorafenib (po cytokinach)</p> <p>- pazopanib (po cytokinach)</p> <p>- ewerolimus (po inhibitorze kinaz tyrozynowych)</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>Nie zgłoszono konfliktu interesów</p>	<p>I linia leczenia</p> <p>Interferon</p> <p>Sunitynib</p> <p>II linia leczenia</p> <p>U chorych w gorszym stanie ogólnym (PS wg WHO 2 i więcej) – leczenie objawowe. U chorych po progresji na leczeniu interferonem w I linii można dopuścić II rzut pazopanibem.</p>	<p>I linia leczenia</p> <p>Terapia sunitynibem</p> <p>II linia leczenia</p> <p>Sorafenib lub brak aktywnego leczenia</p>	<p>I linia leczenia</p> <p>Sunitynib</p> <p>II linia leczenia</p> <p>Brak aktywnego leczenia. Aktualna cena sorafenibu jest niższa o ok. 25% w stosunku do ceny pazopanibu w skali miesiąca terapii.</p>	<p>I linia leczenia</p> <p>Brak wyników badań porównujących bezpośrednio pazopanib z innymi inhibitorami kinazowymi (co najmniej 2 duże badania w toku) w tym wskazaniu. Pośrednia analiza wskazuje bardzo podobną skuteczność do sunitynibu i sorafenibu.</p> <p>II linia leczenia</p> <p>Brak bezpośredniego porównania leków kinazowych w tym wskazaniu nie pozwala na jednoznaczne określenie, która terapia jest skuteczniejsza.</p>	<p>I linia leczenia</p> <p>Aktualnie rekomendacje przewidują zastosowanie sunitynibu ewentualnie pazopanibu</p> <p>II linia leczenia</p> <p>Pazopanib lub sorafenib po niepowodzeniu cytokin w I rzucie. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych pod red. M. Krzakowski, 2011</p>

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

**Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (źródło: obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r.)**

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: program lekowy</b>										
<b>Sunitynib</b>	Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg	28 kaps. (4 blist. po 7 szt.)	5909990079377	nd	5340,36	5714,19	5714,19	Leczenie raka nerki	bezpłatnie	0
	Sutent, kaps. twarde, 25 mg	28 kaps. (4 blist. po 7 szt.)	5909990079384	nd	10680,72	11428,37	11428,37	Leczenie raka nerki	bezpłatnie	0
	Sutent, kaps. twarde, 50 mg	28 kaps. (4 blist. po 7 szt.)	5909990079391	nd	21361,45	22856,75	22856,75	Leczenie raka nerki	bezpłatnie	0
<b>Sorafenib</b>	Nexavar, tabl. powł., 200 mg	112 tabl.	5909990588169	nd	15660	16756,2	16756,2	Leczenie raka nerki	bezpłatnie	0
<b>Ewerolimus</b>	Afinitor, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990711567	nd	12088,44	12934,63	12934,63	Leczenie raka nerki	bezpłatnie	0
	Afinitor, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990711598	nd	16159,18	17290,32	17290,32	Leczenie raka nerki	bezpłatnie	0
<b>Interferon alfa</b>	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwan i infuzji, 3000000 j.m.	1 amp. a 1 ml	5909990861118	nd	105,84	113,25	113,25	Nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej	bezpłatnie	0
	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwan i infuzji, 6000000 j.m./ml	1 amp. a 1 ml	5909990861217	nd	211,68	226,50	226,50	Nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej	bezpłatnie	0
<b>Interferon alfa-2a</b>	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwan, 3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465118	nd	50,33	53,85	53,85	Nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej	bezpłatnie	0

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwan, 6 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465316	nd	100,67	107,72	107,72	Nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej	bezpłatnie	0
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwan, 9 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465415	nd	150,99	161,56	161,56	Nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej	bezpłatnie	0

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru (I linia leczenia)

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy (I linia leczenia)	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz
Sunitynib	„Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz w oparciu o aktualne standardy postępowania terapeutycznego (Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Tom 1/2011 r.) oraz zgodnie z obowiązującym w Polsce programem lekowym „Leczenie raka nerki” technologią opcjonalną dla pazopanibu możliwą do zastosowania w polskiej praktyce we wnioskowanym wskazaniu (I rzut leczenia zaawansowanego raka nerki) jest głównie sunityn b (Sutent)”	Brak komentarza
Interferon alfa	„Do monoterapii interferonem w I linii (rzucie) zgodnie z aktualną wiedzą medyczną można zakwalifikować około 10 % pacjentów. Z uwagi na niedużą populację chorych stosujących obecnie interferon w pierwszym rzucie i dostępność sunityn bu w programie lekowym, porównanie z interferonem należy traktować jako opcję dodatkową”	Brak komentarza

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru (II linia leczenia)

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy (II linia leczenia)	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz
Sorafenib	„Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, oraz w oparciu o aktualne standardy postępowania terapeutycznego (Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Tom 1/2011 r.) oraz zgodnie z obowiązującym w Polsce programem lekowym „Leczenie raka nerki” technologią opcjonalną dla pazopanibu możliwą do zastosowania w polskiej praktyce we wnioskowanym wskazaniu (II rzut leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po niepowodzeniu immunoterapii opartej o cytokiny) jest Nexavar (sorafenib)”	Brak komentarza

Wnioskodawca podaje, iż sorafenib jest jedynym komparatorem we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych uzasadnienie wniosku zawiera analizę kliniczną, sporządzoną na podstawie przeglądu systematycznego w porównaniu z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Zgodnie z obowiązującym programem lekowym ewerolimus jest jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib albo sorafenib) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii. Wnioskodawca nie uwzględnił ewerolimusu jako opcjonalnego komparatora, opierając się na kryteriach włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie raka nerki pazopanibem” i nie uwzględniając aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka nerki”.

Uzasadnienie wnioskodawcy:

*„Ewerolimus (Afinitor) nie jest komparatorem dla pazopanibu w II linii (po terapii cytokinami), wg zapisów projektu programu „Leczenie raka nerki pazopanibem” po niepowodzeniu leczenia pazopanibem można zastosować ewerolimus wg kryteriów włączenia i wyłączenia zgodnie z programem lekowym dla tego leku, dawkowaniu i przy określonej diagnostyce zawartej w programie lekowym dla tego leku. Czyli ewerolimus nie może stanowić komparatora dla pazopanibu, może być kolejną opcją/rzutem leczenia po pazopanibie.”*

Zaproponowane komparatory są zgodne z aktualnymi wytycznymi postępowania w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku zastosowanych strategii włączono do analizy klinicznej 13 przeglądów systematycznych badań klinicznych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania pazopanibu u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (bez względu na linię leczenia). Włączone badania wtórne stanowiły 3 przeglądy systematyczne skupiające się na ocenie pazopanibu (*LaPlant 2010, Pick 2012, Sanford 2010*); 5 przeglądów systematycznych oceniających różne terapie w leczeniu zaawansowanego raka nerki, które również uwzględniły pazopanib (*Di Lorenzo 2009, Di Lorenzo 2011, Keisner 2011; Coppin 2011, Sonpavde 2012*); 2 przeglądy systematyczne, w których oprócz oceny poszczególnych leków wykonano porównanie pośrednie pomiędzy lekami (*Leung 2011, GSK 2010, GSK 2010a*). Dodatkowo wykorzystano przegląd systematyczny *Sivendran 2012*, w którym oceniono częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do zgonu u chorych z różnymi nowotworami (w tym rakiem nerki) poddanych leczeniu inhibitorami VEGF. Przegląd systematyczny *GSK 2010* został wykonany na zlecenie firmy GlaxoSmithKline dla NICE i był podstawą wydania rekomendacji dla pazopanibu. Wyniki tego przeglądu aktualizowano i opracowano w przeglądzie *GSK 2010a* oraz raporcie komisji *Evidence Review Group* dotyczący tego przeglądu *Kilonzo 2010*.

Tabela 13. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną pazopanibu we wskazaniu: leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (I i II linia)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Pick 2012</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Brak informacji w analizie wnioskodawcy</p>	<p><b>Cel:</b></p> <p>Podsumowanie aktualnych danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b></p> <p>Od 2000 roku do 1 stycznia 2012 roku; konferencje od 2000 do 2011 roku</p>	<p><b>Populacja:</b></p> <p>Pacjenci z przerzutowym rakiem nerki</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <p>Pazopanib</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <p>Częstość odpowiedzi na leczenie (ORR), odpowiedź częściowa (PR), choroba stabilna (SD), przeżycie całkowite (OS), ocena bezpieczeństwa</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <p>Przegląd systematyczny badań klinicznych</p>	<p><b>Włączone badania:</b></p> <p>Włączono dwa badania kliniczne oceniające pazopanib: badanie II fazy <i>Hutson 2010 (VEG102616)</i> i badanie III fazy <i>Sternberg 2010 (VEG105192)</i></p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p>W badaniu VEG102616 ORR wyniosła 35% (95% CI: 28%; 40%), podobny odsetek chorych wcześniej nieleczonych jak też po niepowodzeniu terapii wykazywało odpowiedź na leczenie. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 68 tygodni, mediana PFS wyniosła 52 (95% CI: 44; 60) tygodni. 34 chorych (15%) zakończyło badanie z powodu działań niepożądanych, 9 (4%) z powodu podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych. U pozostałych chorych podwyższona aktywność enzymów wątrobowych uległa normalizacji po przerwaniu dawkowania pazopanibu.</p> <p>W badaniu VEG105192 oceniającym leczenie pazopanibem w porównaniu do placebo mediana czasu leczenia wniosły odpowiednio 7,4 vs 3,8 miesięcy. PFS 9,2 vs 4,2 miesięcy, HR = 0,46, p &lt; 0,0001. W momencie publikacji progresja choroby wystąpiła u 148/290 chorych leczonych pazopanibem i 98/145 chorych z grupy placebo. PR odnotowano odpowiednio u 30 i 3 chorych, SD u 38% i 41%. Mediana OS nie została osiągnięta. Spośród chorych z grupy placebo, którzy otrzymali pazopan b w fazie dodatkowej (czas ekspozycji na lek w momencie publikacji 5,7 miesięcy) 30% zmarło, 56% zakończyło pazopanib z powodu progresji choroby. PFS 8,3 (95% CI: 6,1; 11,4) miesięcy, RR = 32,4% (95% CI: 21,5%; 43,3%). Profil bezpieczeństwa leku był dobry – najczęstsze działania niepożądane: nadciśnienie (46%), odbarwienie włosów (39%), biegunka (38%), zaburzenia łąknienia (24%), nudności (24%). Najczęstsze laboratoryjne AEs: hiponatremia (7%), podwyższona aktywność AST/ALT (7%/6%). Odnotowano 2 AEs prowadzące do zgonu.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>Pazopan b jest skutecznym lekiem u chorych z przerzutowym rakiem nerki. Mimo iż nie ma badań bezpośrednio porównujących ten lek z innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej, dane wskazują że pazopanib może być opcją terapii w <b>1 linii RCC.</b></p>
<p><b>Sonpavde 2012</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Brak informacji w analizie wnioskodawcy</p>	<p><b>Cel:</b></p> <p>Ocena efektywności stosowania <b>drugiej linii</b> terapii przerzutowego raka nerki</p> <p><b>Synteza wyników:</b></p> <p>jakościowa i ilościowa</p>	<p><b>Populacja:</b></p> <p>Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerki, po niepowodzeniu leczenia inhibitorami VEGF lub cytokinami</p> <p><b>Interwencja:</b></p>	<p><b>Włączone badania:</b></p> <p>Badanie oceniające pazopanib u chorych po niepowodzeniu leczenia cytokinami: <i>VEG105192 (Sternberg 2010, NCT00244764)</i>. Odnaleziono także badanie oceniające pazopanib u chorych po leczeniu sunitynibem lub bewacyzumabem, którego wyniki przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym <i>Reeves 2011</i>.</p> <p>Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pazopanib z innymi</p>

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

	<p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do sierpnia 2011 roku</p>	<p>Ewerolimus, sorafen b, pazopanib, aksytyn b <b>Komparatory:</b> placebo <b>Punkty końcowe:</b> Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), częstość występowania odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>response rate</i>), ocena bezpieczeństwa <b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny badań klinicznych</p>	<p>lekami przeciwnowotworowymi <b>Kluczowe wyniki:</b> W badaniu VEG105192 pazopanib istotnie bardziej niż placebo wydłużał medianę PFS u chorych po niepowodzeniu leczenia cytokinami, 7,4 vs 4,2 miesiące, i zwiększał częstość odpowiedzi 29% vs 3%. Również u chorych po leczeniu sunitynibem lub bewacyzumabem (doniesienie konferencyjne Reeves 2011) pazopanib okazał się skuteczny, częstość odpowiedzi wyniosła 20% a mediana PFS 9,2 miesiąca Leczenie pazopanibem wiązało się z występowaniem nadciśnienia oraz hepatotoksycznością o umiarkowanym nasileniu, a także łagodnymi zatorami tętnic, zespołem „ręka-stopa”, biegunką, zmęczeniem, zmianami barwy włosów, niedoczynnością tarczycy (z ang. <i>hypothyroidism</i>) i toksycznością nerek <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Pazopan b może być skutecznym lekiem u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerki stosowanym po niepowodzeniu terapii cytokinami</p>
<p><b>Sivendran 2012</b>  <u>Źródła finansowania:</u>  Brak informacji w analizie wnioskodawcy</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena ryzyka wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do zgonu podczas terapii inh bitorami VEGF.  <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa  <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Od 1 stycznia 2001 do 30 maja 2011 roku.</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z nowotworem (w tym chorzy z rakiem nerki) <b>Interwencja:</b> Pazopanib, sorafenib, sunitynib, vandetanib <b>Punkty końcowe:</b> Częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do zgonu (zdarzenia 5. stopnia ciężkości) <b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny badań klinicznych i metaanaliza.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Do przeglądu włączono badania VEG105192 (pazopanib), Motzer 2007 (sunitynib I linia) oraz TARGET (sorafenib, II linia leczenia) <b>Kluczowe wyniki:</b> Pazopan b nie zwiększał w sposób istotny ryzyka wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do zgonu wobec grupy kontrolnej: RR = 1,50 (95% CI: 0,49; 4,57); p = 0,48, sorafenib zwiększał je w sposób istotny dwukrotnie, RR = 2,00 (95% CI: 1,16; 3,48), p = 0,01, natomiast w przypadku sunityn bu ryzyko wystąpienia tych działań w porównaniu do kontroli było podobne: RR = 0,77 (95% CI: 0,21; 2,84), p = 0,69. <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> W przypadku pazopan bu oraz sunityn bu (I linia leczenia) nie odnotowano znamienego wpływu na występowanie działań niepożądanych związanych z prowadzeniem do zgonu, natomiast sorafenib zwiększał ryzyko ich wystąpienia około dwukrotnie.</p>
<p><b>Keisner 2011</b>  <u>Źródła finansowania:</u>  Brak informacji w analizie wnioskodawcy</p>	<p><b>Cel:</b> Podsumowanie aktualnych danych dotyczących farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania pazopan bu w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego oraz porównanie z innymi lekami przeciwrakowymi stosowanymi w leczeniu RCC <b>Synteza wyników:</b></p>	<p><b>Populacja:</b> Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem nerki <b>Interwencja:</b> Pazopanib i inne leki blokujące angiogenezę stosowane w RCC <b>Komparatory:</b> placebo <b>Punkty końcowe:</b> Częstość odpowiedzi na leczenie (ORR), odpowiedź częściowa (PR), choroba stabilna</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Włączono dwa badania kliniczne oceniające pazopanib: badanie II fazy Hutson 2010 (VEG102616) i badanie III fazy Sternberg 2010 (VEG105192). Odnaleziono 3 badania w toku, dwa porównujące pazopanib z sunitynibem w populacji chorych wcześniej nieleczonych (NCT00720941 i NCT01064310) i jedno badanie jednoramienne w populacji chorych po niepowodzeniu sunitynibu lub bewacyzumabu (NCT00731211) <b>Kluczowe wyniki:</b> W badaniu VEG102616 ORR wyniosła 35%. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 68 tygodni, mediana PFS wyniosła 52 tygodnie.</p>



leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

	<p>jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Do stycznia 2011 roku; konferencje od 2006 do 2010 roku</p>	<p>(SD), przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena bezpieczeństwa</p> <p><b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny badań klinicznych</p>	<p>W badaniu VEG105192 spośród 435 chorych 54% było wcześniej nieleczonych, a 46% było po leczeniu cytokinami. Wśród chorych wcześniej nieleczonych wykazano, że pazopanib istotnie bardziej niż placebo poprawia PFS: 11,1 vs 2,8 miesiące, HR = 0,40 (95% CI: 0,27; 0,60). Podobny wynik uzyskano w podgrupie chorych leczonych cytokinami: 7,4 vs 4,2 miesiące, HR = 0,54 (95% CI: 0,35; 0,84). Odsetek chorych wykazujących odpowiedź otrzymujących pazopanib wyniósł w tych podgrupach odpowiednio 32% i 29%, a w grupie placebo &lt; 5%. Tylko jeden chory z grupy pazopan bu uzyskał CR. SD raportowano z podobną częstością w obu grupach. Nie opublikowano danych dotyczących przeżycia całkowitego.</p> <p>Działania niepożądane związane z pazopan bem są podobne jak w przypadku innych leków przeciwrakowych stosowanych w RCC. Często występują biegunka, wysypka, zespół „ręka-stopa”, zmęczenie i podwyższona aktywność enzymów wątrobowych. Podobnie jak inne inhb itory pazopanib związany jest z występowaniem nadciśnienia, niedoczynności tarczycy, zakrzepicą tętnic, krwawieniem, białkomoczem i perforacją przewodu pokarmowego lub przetoką. W ciężkich przypadkach pazopan b może prowadzić do depigmentacji skóry i włosów.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Pazopan b jest dobrą opcją terapeutyczną dla <b>dotychczas nieleczonych i nieskutecznie leczonych cytokinami</b> pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki. Wydaje się, że pazopanib może mieć podobną skuteczność kliniczną w porównaniu z innymi terapiami celowanymi, ale brak jest wyników badań bezpośrednio porównujących pazopanib z innymi lekami celowanymi, takie badania są aktualnie w toku. Pazopanib jest ogólnie dobrze tolerowany i łatwy w administrowaniu.</p>
<p><b>Di Lorenzo 2011</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Brak informacji w analizie wnioskodawcy</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena bezpieczeństwa stosowania terapii medycznych celowanych molekularnie, w leczeniu przerzutowego raka nerki, a także opis sposobów kontrolowania działań niepożądanych związanych z tymi terapiami w świetle najnowszych dowodów naukowych</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Pubmed: do 15 października 2010 roku Konferencje: 2005 do 2010 roku</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z przerzutowym rakiem nerki</p> <p><b>Interwencja:</b> Sorafenib, sunitynib, bewacyzumab, ewerolimus, pazopanib, temsirolimus</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> Ocena bezpieczeństwa</p> <p><b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny badań klinicznych</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Do oceny bezpieczeństwa stosowania pazopanibu wykorzystano informacje z badania VEG105192 (Sternberg 2010)</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> W badaniu Sternberg 2010 najczęściej obserwowano (bez względu na stopień ciężkości) biegunkę, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperglikemię oraz leukopenię.</p> <p>W przypadku wszystkich uwzględnionych leków najczęściej obserwowano nadciśnienie, zmęczenie, działania niepożądane związane ze szpikiem kostnym, skórą oraz układem pokarmowym</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Nie odnaleziono specyficznych zaleceń dotyczących leczenia pojawiających się działań niepożądanych u chorych z zaawansowanym rakiem nerki, dlatego rekomenduje się postępowanie takie jak w ogólnej populacji</p>
<p><b>Coppin 2011</b></p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności stosowania terapii</p>	<p><b>Populacja:</b> Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Badanie oceniające pazopanib: VEG105192 (Sternberg 2010,</p>

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

<p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Brak informacji w analizie wnioskodawcy</p>	<p>medycznych celowanych molekularnie, w leczeniu przerzutowego raka nerki</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Od stycznia 2000 do czerwca 2010 roku</p>	<p>lub przerzutowym rakiem nerki, w 1 lub 2 linii leczenia</p> <p><b>Interwencja:</b> Terapie celowane molekularnie w leczeniu raka nerki</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), jakość życia, ocena bezpieczeństwa</p> <p><b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny badań klinicznych</p>	<p>NCT00244764). Badanie RCT III fazy porównujące pazopanib z sunitynibem w pierwszej linii leczenia raka nerki jest aktualnie w toku (NCT00720941)</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> W badaniu Sternberg 2010 głównym punktem końcowym było PFS. Mediana PFS była istotnie dłuższa w grupie pazopanibu w porównaniu do grupy placebo, 9,2 vs 4,2 miesiące, HR = 0,46, p &lt; 0,0001. Istotnie więcej chorych leczonych pazopanibem miało obiektywną remisję 30% vs 3%, p &lt; 0,001. Ta korzyść nie miała przełożenia na poprawę jakości życia. Po wystąpieniu progresji choroby 48% chorych z grupy placebo zmieniło interwencję na pazopanib.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Kilka leków stanowiących terapię celowaną molekularnie wykorzystywaną w leczeniu zaawansowanego raka nerki okazało się bardziej skutecznymi niż interferon alfa, zarówno w pierwszej jak i drugiej linii. Potrzeba więcej badań do pełnej oceny roli terapii celowanych molekularnie wykorzystywanych w tym wskazaniu.</p>
<p><b>Leung 2011</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Brak informacji w analizie wnioskodawcy</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena i porównanie efektywności stosowania inhibitorów wielokinazowych w terapii przerzutowego raka nerki</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Od stycznia 2008 do marca 2010</p>	<p><b>Populacja:</b></p> <p><b>Interwencja:</b> Inhibitory wielokinazowe: sunitinib, sorafenib, pazopanib</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo, sorafenib <b>Punkty końcowe:</b> Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), mediana czasu trwania leczenia, czas trwania odpowiedzi, ocena bezpieczeństwa</p> <p><b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny badań klinicznych i metaanaliza</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Włączono 4 badania – TARGET (Escudier 2007; sorafenib vs placebo), Escudier 2009 (sorafenib vs interferon alfa), SUTENT (sunitinib vs interferon alfa) i VEG105192 (Sternberg 2010; pazopanib vs placebo).</p> <p>Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących te leki przeciwnowotworowe.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> PFS: mediana 9,2 vs 4,2 miesiące, HR = 0,46 (95% CI: 0,34; 0,62), p = 0,0001</p> <p>Porównanie pośrednie sorafenibu z pazopanibem poprzez placebo nie wykazało istotnych statystycznie różnic we wpływie na PFS: HR = 0,957 (95% CI: 0,657; 1,393), p = 0,24.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Wyniki metaanalizy wskazują, że leczenie sunitynibem może wiązać się z większymi korzyściami w PFS niż stosowanie sorafenibu. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy terapią sorafenibem a pazopanibem. Jednak wyniki opierają się na porównaniu nie wprost przeprowadzonym na podstawie danych z pojedynczych badań RCT. Potrzeba więcej badań w celu potwierdzenia tych wyników i zbadania efektywności inhibitorów wielokinazowych w leczeniu mRCC.</p>
<p><b>Sanford 2010</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Brak informacji w analizie wnioskodawcy</p>	<p><b>Cel:</b> Podsumowanie aktualnych danych dotyczących farmakokinetyki, farmakodynamiki, skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania pazopanibu w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerki</p> <p><b>Interwencja:</b> Pazopanib</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Włączono dwa badania kliniczne oceniające pazopanib: badanie II fazy Hutson 2010 (VEG102616) i badanie III fazy Sternberg 2010 (VEG105192)</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> W badaniu VEG105192 uczestniczyli chorzy wcześniej nieleczeni (54%) oraz po niepowodzeniu leczenia cytokinami (46%). Ogółem wykazano, że</p>

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

	<p>raka nerkowokomórkowego</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Do 16 czerwca 2011 roku</p>	<p><b>Punkty końcowe:</b> Częstość odpowiedzi na leczenie (ORR), odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), choroba stabilna (SD), przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), jakość życia zależna od zdrowia (HR-QOL) – kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i EQ-5D, ocena bezpieczeństwa</p> <p><b>Metodyka:</b> Przeгляд systematyczny badań klinicznych</p>	<p>pazopan b istotnie bardziej poprawia PFS niż placebo, mediana 9,2 vs 4,2 miesiące, HR = 0,46 (95% CI: 0,34; 0,62), p &lt; 0,0001. Wyniki były zgodne w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych oraz leczonych cytokinami, odpowiednio HR = 0,40 (95% CI: 0,27; 0,60), p &lt; 0,0001 i HR = 0,54 (95% CI: 0,35; 0,84), p &lt; 0,001. Ogółem progresję choroby odnotowano u 148 (51%) chorych leczonych pazopanem i 98 (68%) chorych otrzymujących placebo. Mediana PFS (w grupie pazopan bu) była dłuższa u chorych wcześniej nieleczonych niż po leczeniu cytokinami, 11,1 vs 7,4 miesiące. W porównaniu z placebo chorzy leczeni pazopanibem mieli wyższą częstość ORR, 3% vs 30%, p &lt; 0,001. Większość uzyskało PR, CR odnotowano tylko u 1 chorego z grupy pazopanibu. W grupie pazopanibu mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 11,9 tygodni, a mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 58,7 tygodni. ORR (pazopanib vs placebo) w podgrupach chorych wcześniej nieleczonych i po terapii cytokinami wyniosła odpowiednio 32% vs 4% i 29% vs 3%. W momencie publikacji badania dane do oszacowania OS były niewystarczające (176 z wymaganych 287 zgonów). Nie wykazano istotnego wpływu pazopan bu na HR-QOL.</p> <p>W badaniu VEG102616 ORR wyniosła 35%. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 68 tygodni, mediana PFS wyniosła 52 tygodnie.</p> <p>Chorzy leczeni pazopanibem mieli dobry profil tolerancji leku. W badaniu VEG105192 większość odnotowanych działań niepożądanych było 1. lub 2. stopnia. Najczęstszymi AEs raportowanymi u &gt; 20% chorych leczonych pazopanem były: biegunka, nadciśnienie, zmiana koloru włosów, nudności, zaburzenia łaknienia, wymioty. AEs 3. lub 4. stopnia związane z leczeniem lub nieprawidłowości laboratoryjne wystąpiły u 40% i 20% chorych z grup pazopanibu i placebo. Najczęstszymi AEs 3. stopnia były biegunka (4% vs &lt; 1%) i nadciśnienie (3% vs &lt; 1%). U 42% chorych leczonych pazopanibem konieczne było przerwanie leczenia, 14% z grupy pazopan bu i 3% z grupy kontrolnej zakończyło leczenie z powodu AEs, a 4% i 3% zmarło w wyniku AEs. Większość zaburzeń parametrów laboratoryjnych było 1. lub 2. stopnia. Najczęstszymi zaburzeniami 3. stopnia były zwiększona aktywność ALT (10% vs 1%), zwiększona aktywność AST (7% vs &lt; 1%), hiponatremia (4% vs 4%) i hipofosfatemia (4% vs 0%). Jedynymi zaburzeniami laboratoryjnymi 4. stopnia odnotowanymi u &gt; 1% chorych była zwiększona aktywność ALT (2% vs 0%).</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Pazopan b jest skuteczny u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki wcześniej nieleczonych oraz nieskutecznie leczonych cytokinami. Pazopan b jest ogólnie dobrze tolerowany</p>
<p><b>LaPlant 2010</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Brak informacji w analizie</p>	<p><b>Cel:</b> Podsumowanie aktualnych danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego.</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z rakiem nerki</p> <p><b>Interwencja:</b> Pazopanib</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Do przeglądu włączono badania VEG102616 oraz VEG105192, opisano również badania w toku dotyczące pazopan bu, a także badanie pierwszej fazy (pazopanib podawany wraz z chemioterapią) opisujące farmakodynamikę oraz bezpieczeństwo ocenianego schematu terapii. Przedstawiono również informacje uzyskane z dokumentu informującego o</p>

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

wnioskodawcy	<p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Od stycznia 1995 do lutego 2010 roku</p>	<p><b>Punkty końcowe:</b> Przedstawiono informacje dotyczące oceny przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby, a także dane na temat odpowiedzi na leczenie oraz bezpieczeństwa (przedstawiono punkty końcowe włączonych badań, bez wcześniejszego definiowania poszukiwanych punktów końcowych)</p> <p><b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny badań klinicznych</p>	<p>produkcie, dostarczonego przez producenta</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Na podstawie badań I fazy ustalono zalecaną dawkę pazopanibu na 800 mg dziennie (doustnie). Badania drugiej oraz trzeciej fazy wskazują na skuteczność leku u chorych z rakiem nerkowokomórkowym, zarówno w pierwszej linii leczenia, jak i u chorych otrzymujących wcześniej terapię cytokinami, przy czym wykazano istotnie wyższą częstość występowania całkowitej kontroli choroby wobec placebo. Wykazano również skuteczność leku w przypadku nowotworów innego typu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z pazopanibem są nudności, biegunka, nadciśnienie tętnicze, odbarwienie (zmiana barwy) włosów oraz podwyższona aktywność transaminaz. Obserwuje się najczęściej działania niepożądane 1 lub 2 stopnia. Trwają badania porównujące pazopan b z innymi lekami (w tym sunitynibem) oraz w leczeniu innych nowotworów.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Przeanalizowane dane wskazują, że pazopan b jest uznaną opcją leczenia chorych w I linii, z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. W celu porównania leku z innymi, celowanymi molekularnie terapiami należy oczekiwać wyników badań porównujących bezpośrednio te leki – do tego czasu wnioskowanie na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa pazopan bu w porównaniu do leków już stosowanych w terapii raka nerkowokomórkowego może być niepewne.</p>
<p><b>GSK 2010</b> <b>GSK 2010a</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności pazopanibu w pierwszej linii terapii zaawansowanego/przerzutowego raka nerki w porównaniu do leków stosowanych standardowo w pierwszej linii RCC</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Od 1980 do 7 stycznia 2011 roku</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki</p> <p><b>Interwencja:</b> Pazopanib, sunityn b, interferon alfa (IFN), interleukina-2 (IL-2), sorafenib, temsirolimus, bewacyzumab i/lub najlepsza opieka medyczna (BSC)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), odpowiedź całkowita (CR) i częściowa (PR), choroba stabilna (SD), progresja choroby (PD), odpowiedź obiektywna (ORR = CR + PR), jakość życia (kwestionariusze EORTC QLQ C30 i EQ-5D), ocena bezpieczeństwa</p> <p><b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny badań klinicznych i metaanaliza (porównanie pośrednie z komparatorem)</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Badania RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pazopanib: VEG105192* (Stenberg 2010, NCT00244764; populacja chorych wcześniej nieleczonych lub leczonych cytokinami); jego faza dodatkowa VEG107769 (Hawkins 2009), badanie II fazy VEG102616 (Hutson 2010);</li> <li>- sunitynib vs IFN: Motzer 2009*;</li> <li>- IFN vs kontrola nie-IFN (ekwiwalent BSC): MRC RE-01* (Hancock 2000), Negrier 2007*, Pyrhonen 1999*, Steineck 1990*, Kriegmair 1995*, CRECY (Negrier 1998; IL-2 vs IFN);</li> <li>- sorafenib vs IFN: Escudier 2009 (populacja chorych wcześniej nieleczonych), TARGET (populacja chorych wcześniej leczonych cytokinami i nieleczonych cytokinami);</li> <li>- bewacyzumab + IFN vs IFN: AVOREN, CALGB 90206 (w obu choroby wcześniej nieleczeni)</li> <li>- temsirolimus, IFN lub skojarzenie: GARCC (chorzy wcześniej nieleczeni).</li> </ul> <p>Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pazopanib z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Badania oznaczone gwiazdką (*) zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim. Z badań oceniających mieszaną populację wykorzystywano dane dla podgrupy chorych wcześniej nieleczonych.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p>

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

		<p><b>VEG105192 (pazopanib vs placebo)</b>  <u>Chorzy wcześniej nieleczeni:</u>  PFS: mediana 11,1 vs 2,8 miesięcy, HR = 0,36 (95% CI: 0,24; 0,55);  OS: mediana 22,9 vs 23,5 miesięcy, HR = 0,501 (95% CI: 0,136; 2,348), p = 0,548;  Najlepsza odpowiedź na leczenie:  ORR: 32% vs 4%, p &lt; 0,001, mediana czasu trwania odpowiedzi 58,7 tygodni;  CR: 0% vs 0%;  PR: 32% vs 4%;  SD: 36% vs 40%;  PD: 18% vs 40%;  Czas do wystąpienia odpowiedzi: mediana 11,6 vs 23,6 tygodni.  <u>Populacja ogólna:</u>  PFS: mediana 9,2 vs 4,2 miesięcy, HR = 0,46 (95% CI: 0,34; 0,62), p &lt; 0,0001;  OS: mediana 21,1 vs 18,7 miesięcy, HR = 0,73 (95% CI: 0,53; 1,00), p = 0,020;  Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w jakości życia (w populacji ogólnej oraz podgrupie chorych wcześniej nieleczonych);  Bezpieczeństwo  najczęstsze TEAEs: biegunka, nadciśnienie zmiana barwy włosów, zaburzenia łaknienia, nudności, wymioty – w większości 1-2. stopnia;  najczęstsze AEs 3-4. stopnia: nadciśnienie (4%), biegunka (3%);  najczęstsze zmiany parametrów laboratoryjnych: zwiększona aktywność AST i ALT</p> <p><b>VEG102616</b>  Chorzy wcześniej nieleczeni:  częstość odpowiedzi: 33,5% (95% CI: 26,1%; 41,0%);  PFS: mediana 36,3 tygodni.  Populacja ogólna:  częstość odpowiedzi: 34,7% (95% CI: 28,4%; 40,9%);  czas trwania odpowiedzi: mediana 68,0 tygodni;  czas do wystąpienia odpowiedzi: mediana 12,0 tygodni;  CR: 1,3%;  PR: 33,3%;  SD: 44,9%;  PD: 10,7%;</p>
--	--	--

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

			<p>PFS: mediana 45,3 tygodni  <b>VEG107769</b>          częstość odpowiedzi: 32,4%;          CR: 0%;          PR: 32,4%;          SD: 35,2%;          PD: 14,1%;          PFS: mediana 8,3 miesięcy;          OS: mediana 22,7 miesięcy.  <b>pazopanib vs IFN</b>  <b>PFS HR = 0,512 (95% CI: 0,326; 0,802)</b>  <b>OS HR = 0,627 (95% CI: 0,173; 2,269)</b>  <b>pazopanib vs sunitynib</b>  <b>PFS HR = 0,949 (95% CI: 0,575; 1,568)</b>  <b>OS HR = 0,667 (95% CI: 0,160; 2,788)</b>  <b>Wnioski autorów przeglądu:</b>          Pazopan b istotnie poprawia PFS i częstość odpowiedzi u chorych z RCC w porównaniu z BSC i ma lepszy profil bezpieczeństwa niż sunitynib</p>
<p><b>Di Lorenzo 2009</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Brak informacji w analizie wnioskodawcy</p>	<p><b>Cel:</b>          Analiza dostępnych terapii medycznych w leczeniu przerzutowego raka nerki</p> <p><b>Synteza wyników:</b>          jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b>          Do 15 lipca 2009 roku</p>	<p><b>Populacja:</b>          Pacjenci z przerzutowym rakiem nerki</p> <p><b>Interwencja:</b>          Leki zarejestrowane w leczeniu przerzutowego raka nerki zarówno w pierwszej, jak i drugiej linii leczenia</p> <p><b>Punkty końcowe:</b>          Przedstawiono informacje dotyczące oceny przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby, a także dane na temat odpowiedzi na leczenie oraz bezpieczeństwa (przedstawiono punkty końcowe w przedstawionych badaniach, bez wcześniejszego definiowania poszukiwanych punktów końcowych)</p> <p><b>Metodyka:</b>          Przegląd systematyczny badań klinicznych</p>	<p><b>Włączone badania:</b>          Dla oceny pazopanibu opisano (na podstawie abstraktów z doniesień konferencyjnych) badania VEG102616 oraz VEG105192</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b>          Badanie VEG102616: Przeżycie bez progresji choroby było istotnie wyższe w grupie pazopanibu wobec grupy placebo – 11,9 vs 6,2 miesięcy (p = 0,0128). Działania niepożądane były typowe dla tej grupy leków, najczęściej obserwowano zmęczenie, biegunkę, nadciśnienie tętnicze.</p> <p>Badanie VEG105192: Mediana przeżycia bez progresji była wyższa w grupie pazopanibu niż w grupie placebo: 9,2 vs 4,2 miesięcy, p &lt; 0.0000001, a analiza wstępna przeżycia całkowitego wskazywała na większy efekt w grupie pazopanibu. Leczenie było dobrze tolerowane</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b>          Terapie celowane molekularnie wykazują wysoką skuteczność, wydłużając całkowite przeżycie pacjentów. Obecnie leczenie składające się z sekwencji monoterapii różnymi lekami stało się standardem. Użycie nowych leków powinno być ograniczone do populacji pacjentów, dla której przeprowadzono ocenę leku w ramach badań klinicznych</p>

Przeprowadzono kontrolne wyszukiwanie i nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. W przeglądzie systematycznym nie uwzględniono niezależnych przeglądów systematycznych (wnioskodawca nie podaje informacji o źródle finansowanie większość badań). Wśród badań wtórnych znajduje

*leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC*

---

się jedna publikacji finansowana przez wnioskodawcę. Nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń obniżających wiarygodność wewnętrzną i zewnętrzną istniejących przeglądów systematycznych.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

###### Źródła danych pierwotnych

Przegląd systematyczny dostarczony przez wnioskodawcę został opracowany na podstawie danych uzyskanych w ramach przeszukiwania źródeł informacji medycznych, które odbyło się w oparciu o szczegółowy protokół. W celu pozyskania danych pierwotnych przeszukiwano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed
- EmBase przez Elsevier
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Przeszukiwano także piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research). Przeszukiwano doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (data ostatniego dostępu – 12 kwietnia 2012):

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting – od roku 2002 do 2011 (dla pazopanibu), od 1995-2011 (dla pozostałych leków);
- The American Society of Clinical Oncology (ASCO) Genitourinary Cancers Symposium – od roku 2008 do 2012;
- American Urological Association (AUA) Annual Scientific Meeting – od roku 2002 do 2011;
- European Renal Association (ERA) – od roku 2002 do 2011;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) – 27<sup>th</sup> Congress w 2002 roku, 29<sup>th</sup> Congress w 2004 roku, 31<sup>st</sup> Congress w 2006 roku, 33<sup>rd</sup> Congress w 2008 roku, 35<sup>th</sup> Congress w 2010 roku, oraz ESMO Summer Educational Conference w 2003 roku, ESMO Scientific and Educational Conference w 2005 roku, ESMO Conference Lugano w 2007 i 2008 roku oraz Educational Cancer Convention Lugano w 2009 roku;
- ECCO 15-34<sup>TH</sup> ESMO Multidisciplinary Congress – 2009 rok;
- International Symposium of Targeted Anticancer Therapy (TAT) – od roku 2005 do 2012.

Ponadto kontaktowano się z ekspertami klinicznymi odnośnie założeń przyjętych w raporcie podczas panelu dyskusyjnego ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej.

Opracowano jedną strategię wyszukiwania zarówno dla analizy pazopanibu w pierwszej, jak i w drugiej linii leczenia. Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia dla przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 22 kwietnia 2012 r. (aktualizacja 29 czerwca 2012 r.)

Zgodnie z wytycznymi AOTM wnioskodawca przeszukał wszystkie podstawowe bazy informacji medycznych oraz sprawdził doniesienia w bazach innych niż bazy informacji medycznych (przeszukanie piśmiennictwa badań pierwotnych i wtórnych, nawiązano kontakt z producentem, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych, doniesień konferencyjnych oraz skonsultowano się z ekspertami klinicznymi).

Strategia wyszukiwania opracowana przez wnioskodawcę była wystarczająco czuła (biorąc po uwagę zastosowane hasła i sposób ich połączenia). Nie zastosowano ograniczenia względem wyszukiwania poszczególnych punktów końcowych, czasu ani języka publikacji.

Strategia wyszukiwania dla pazopanibu nie obejmowała ograniczenia na rodzaj badania, natomiast w przypadku komparatorów zastosowano filtr na badania randomizowane.



leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

### Źródła danych wtórnych

W ramach przeszukiwania źródeł informacji medycznych, które odbyło się w oparciu o szczegółowy protokół. W celu pozyskania danych wtórnych przeszukiwano następujące bazy informacji medycznych:

- Cochrane Library
- The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)
- The Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
- Health Technology Assessment (HTA) Database
- Ongoing Reviews Database
- Embase
- MEDLINE przez Pubmed.

Ponieważ w zapytaniach dla pazopanibu nie zawarto ograniczeń na rodzaj publikacji objęła ona również badania wtórne – przeglądy systematyczne i metaanalizy. Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych przeprowadzono równolegle, tworząc oddzielne kryteria włączenia i wykluczenia publikacji. Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia dla przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 22 kwietnia 2012 r. (aktualizacja 29 czerwca 2012 r.)

Zgodnie z wytycznymi AOTM wnioskodawca przeszukał wszystkie podstawowe bazy informacji medycznych rekomendowanych dla wyszukiwania opracowań wtórnych.

W kontrolnym wyszukiwaniu przeprowadzonym przez analityków Agencji nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia.

### Ocena bezpieczeństwa

W celu identyfikacji możliwych działań niepożądanych przeszukano bazy Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EPAR) oraz FDA. W opracowaniu analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane pochodzące z włączonych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną (biorąc również pod uwagę dalsze fazy tych badań), analizowano badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych. Uwzględniono dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

#### 3.3.1.2.Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia (I linia leczenia)	Kryteria włączenia (II linia leczenia)
<b>Populacja</b>	Pacjenci z zaawansowanym (przerzutowym lub zaawansowanym lokalnie) rakiem nerkowokomórkowym (z ang. <i>Renal Cell Carcinoma</i> , RCC) w I linii leczenia (dotychczas nie leczyli systemowo)	Pacjenci z zaawansowanym (przerzutowym lub zaawansowanym lokalnie) rakiem nerkowokomórkowym (z ang. <i>Renal Cell Carcinoma</i> , RCC) po niepowodzeniu terapii cytokinami (II linii leczenia)
<b>Interwencja</b>	Pazopanib 800 mg dziennie p.o. w I linii leczenia	Pazopan b 800 mg dziennie p.o. w II linii leczenia
<b>Komparatory</b>	I linia leczenia: interferon lub terapie celowane molekularnie (sunitynib) w standardowych dawkach	II linia leczenia: placebo lub najlepsza standardowa opieka medyczna lub terapie celowane molekularnie (sorafenib)
<b>Punkty końcowe</b>	uwzględniono istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>Overall Survival</i> ), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>Progression Free Survival</i> ), odpowiedź na leczenie, jakość życia oraz bezpieczeństwo	Uwzględniono istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>Overall Survival</i> ), przeżycie bez progresji choroby (PFS, z ang. <i>Progression Free Survival</i> ), odpowiedź na leczenie, jakość życia oraz bezpieczeństwo

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

Typ badań	Strategia wyszukiwania dla pazopanibu nie obejmowała ograniczenia na rodzaj badania, natomiast w przypadku komparatorów zastosowano filtr na badania randomizowane
-----------	--

Dodatkowe informacje przedstawione przez wnioskodawcę:

„Do analizy skuteczności klinicznej włączano przede wszystkim poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesienia konferencyjne dostarczające dodatkowe wyniki do tych badań.

Ze względu na niewielką liczbę badań pełnotekstowych dla pazopanibu, do analizy włączano wyniki wszystkich odnalezionych prób klinicznych, także opublikowanych jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, oraz wykorzystując materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny.

Celem wykonania porównania pośredniego dla komparatorów (interferon, sunitynib) włączano próby kliniczne z randomizacją umożliwiające wykonanie takiej analizy.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych, a także dotyczących liczebności populacji, ani okresu obserwacji.”

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 9 pierwotnych badań z randomizacją, w tym jedno badanie porównujące pazopanib z placebo (VEG105192), 5 badań porównujących interferon alfa z interwencją uznaną za równoważną placebo (Kriegmair 1995, PERCY, Pyrhönen 1999, MRC RE-01, Steineck 1990), jedno badanie porównujące sunitynib z interferonem alfa (Motzer 2007) i 2 badania porównujące sorafenib z placebo (TARGET i Ratain 2006).

Celem uwiarygodnienia wyników analizy bezpieczeństwa ocenionych w badaniu VEG105192 włączono również badanie VEG102616, które zostało zaplanowane jako próba kliniczna z randomizacją, jednak randomizację przerwano i wszyscy pacjenci otrzymali pazopanib. Wnioskodawca odnalazł jedno doniesienie konferencyjne Hawkins 2009, prezentujące wyniki badania VEG107769 (faza dodatkowa badania VEG105192), w którym ocenie poddano pacjentów z grupy placebo badania VEG105192, u których wystąpiła progresja choroby i otrzymali oni możliwość leczenia pazopanibem w ramach tego otwartego badania dodatkowego. Ponadto odnaleziono dwa doniesienia konferencyjne Sternberg 2010a oraz Sternberg 2011, prezentujące końcowe wyniki analizy przeżycia całkowitego, jak również uaktualnione dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pazopanibu u chorych uczestniczących w badaniu VEG105192. W analizach wykorzystano również [REDACTED]

[REDACTED] Ze względu na małą wiarygodność badań niepełno tekstowych nie uwzględniono ich w analizie weryfikacyjnej Agencji (Hainsworth 2010, Reeves 2011, Matrana 2011, Tan 2012, Goodman 2010, Wolter 2011, Hawkins 2009). Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

W analizie weryfikacyjnej Agencji przedstawiono również abstrakt konferencyjny i prezentację [REDACTED]

[REDACTED], załączoną krytyczną ocenę doniesienia naukowego oraz pozytywną opinię eksperta zewnętrznego. Dokumenty dostarczone zostały przy piśmie MZ dnia 17.10.12 r. jako uzupełnienie do wniosku refundacyjnego.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił informacje na temat badania PISCES, będącego próbą kliniczną fazy III z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i placebo, prowadzoną w układzie naprzemiennym. W badaniu tym bezpośrednio porównywano pazopanib z sunitynibem. [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki te zostały zaprezentowane na 12 konferencji American Society of Clinical Oncology (ASCO) w czerwcu 2012 r.

*leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC*

---

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (I linia leczenia)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Pazopanib</b>				
<p><b>VEG105192</b></p> <p><i>Sternberg 2010, Sternberg 2010a, Sternberg 2011, Hawkins 2009</i></p> <p><b>Źródło finansowania:</b></p> <p>GlaxoSmithKline Pharmaceuticals</p>	<p>Prospektywne badanie III fazy z randomizacją i kontrolą placebo</p> <p><b>Cel:</b> ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pazopanibu (doustnie 800 mg/24h) w porównaniu z placebo u pacjentów z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerki, którzy wcześniej nie byli leczeni (1 linia), bądź poddano ich terapii cytokinami (2 linia)</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 80</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> włączanie pacjentów do badania trwało od kwietnia 2006 do kwietnia 2007. Odcięcie danych: 23maja 2008 roku</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> ocena <i>superiority</i> (wykazanie wyższości pazopanibu nad placebo w leczeniu I i II linii leczenia chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerki)</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazopanib 800 mg podawany doustnie raz dziennie</li> <li>• Placebo podawane w takiej samej formie jak pazopanib</li> </ul> <p>Pacjenci poddawani byli terapii do momentu wystąpienia progresji choroby, śmierci, niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania się z jakiegokolwiek powodu.</p> <p>U pacjentów z progresją choroby podejmowano decyzję o dalszym leczeniu przeciwnowotworowym uwzględniając opinię pacjentów, jak i ich lekarzy. Jeśli jednak ci pacjenci otrzymywali placebo, wówczas mogli zmienić leczenie i kontynuować terapię z udziałem pazopan bu w otwartym badaniu (VEG107769).</p> <p>70 ze 145 (48%) pacjentów z ramienia placebo włączono bo badania VEG107769.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p>Pacjenci z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerki, którzy uprzednio poddani zostali ogólnoustrojowej terapii opartej na cytokinach (2 linia) oraz pacjenci wcześniej nie leczeni (1 linia); mieszkańcy krajów o utrudnionym dostępie terapii standardowych (sunitynib, sorafen b, IFN-<math>\alpha</math>, IL-2) lub krajów nie uznających terapii cytokinami za standardową procedurę leczenia raka nerki.</p> <p>Dodatkowe kryteria włączenia: zdiagnozowanie raka o histologii jasnokomórkowej (w całości, bądź w większości); mierzalna choroba według kryteriów RECIST (z ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); wiek <math>\geq 18</math> lat; ocena sprawności według ECOG <math>\leq 1</math> (im niższy wynik w tej skali, tym lepsza sprawność, szczegółowy opis przedstawiono w załączniku) i odpowiednia funkcja układu hematologicznego oraz nerek i wątroby.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <p>Pacjenci z przerzutami do centralnego układu nerwowego; zmiany patologiczne opon mózgowo-rdzeniowych; słabo kontrolowane nadciśnienie (ciśnienie skurczowe <math>\geq 140</math> mmHg lub ciśnienie rozkurczowe <math>\geq 90</math> mmHg, pomimo leczenia); skorygowany odstęp QT <math>\geq 470</math> milisekund; następujące zdarzenia sercowo-naczyniowe stwierdzone w okresie ostatnich 6 miesięcy: niewydolność zastoinowa serca w klasie II/IV według klasyfikacji NYHA (z ang. New York Heart Association), angioplastyka serca lub stenowanie, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa niestabilna, zdarzenia mózgowie pochodzenia naczyniowego.</p>	<p>Głównym punktem końcowym było przeżycie bez progresji (PFS). Dodatkowy punkt końcowy stanowił całkowity czas przeżycia (OS). Pozostałe punkty końcowe włączyły potwierdzoną obiektywną wie kość odpowiedzi (całkowita odpowiedź [CR] plus odpowiedź częściowa [PR]), czas trwania odpowiedzi i bezpieczeństwo oraz jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL).</p>

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

			<p><b>Liczebność grup:</b> Spośród 435 pacjentów włączonych do badania, 233 (54%) nie było wcześniej leczonych, a 202 (46%) poddano uprzedniej terapii cytokinami. 290 pacjentów losowo włączono do grupy z pazopanibem, a 145 do grupy placebo. W dniu odcięcia danych 78% pacjentów z ramienia pazopanibu i 90% z ramienia placebo nie przyjmowało już terapii. Liczba pacjentów poddanych randomizacji pazopanib/placebo: 290/145; otrzymujących leczenie 290/145; przerywających badanie 227/131; włączonych do analizy skuteczności 290/145; włączonych do analizy bezpieczeństwa 290/145.</p>	
<p><b>VEG102616</b> <i>Hutson 2010</i> <b>Źródło finansowania:</b> GlaxoSmithKline</p>	<p>Wieloośrodkowe prospektywne badanie otwarte II fazy</p> <p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pazopanibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 43</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> pacjentów włączano do badania między październikiem 2005 roku, a wrześniem 2006 roku. Data odcięcia danych: 24 marca 2008 r</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 1</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pazopan b (wstępna 12-tygodniowa faza otwarta, wszyscy włączeni pacjenci)</li> <li>Placebo (następnie pacjenci z chorobą stabilną włączani byli do podwójnie zaślepionej fazy badania z kontrolą placebo, a pozostali kontynuowali leczenie pazopan bem)</li> </ul> <p>Ze względu na rekomendację niezależnego komitetu monitorującego dane randomizacja została wstrzymana i wszyscy pacjenci zostali poddani terapii pazopanibem w dawce 800 mg raz dziennie.</p> <p>Leczenie pazopan bem kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby lub kończono je z powodu działań niepożądanych, zgonu, decyzji pacjenta lub decyzji badacza.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> przerzutowy i miejscowo nawracający rak nerkowokomórkowy o histologii w większości jasnokomórkowej i dowodach na mierzalną zmianę wg RECIST, wiek <math>\geq</math> 21 lat, 0 lub 1 stopień sprawności wg ECOG, prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, wątroby i nerek, pacjenci bez wcześniejszego leczenia lub z terapią zawierającą cytokinę a bo bewacyzumab</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych</p> <p><b>Liczebność grup:</b> Liczba pacjentów włączonych do badania/poddanych randomizacji/włączonych do fazy otwartej badania: 225/55/225.</p> <p>Pazopanib (n = 225): średni wiek pacjentów wyniósł 59,8 lata (zakres: 32-81), 156 mężczyzn (69%), liczba pacjentów z 0 stopniem sprawności wg skali ECOG – 147 (65%), liczba pacjentów z 1 stopniem sprawności wg skali ECOG – 78 (35%), wcześniejsza nefrektomia – 205 (91%), wcześniejsza radioterapia – 43 (19%)</p>	<p><b>Główny:</b> częstość obiektywnych odpowiedzi (zdefiniowana zgodnie z kryteriami RECIST).</p> <p><b>Dodatkowe:</b> czas do wystąpienia progresji choroby; czas trwania odpowiedzi oraz bezpieczeństwo (oceniane zgodnie z <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events 3.0</i>).</p>
<b>Interferon</b>				
<p><b>Kriegmair 1995</b> <b>Źródło finansowania:</b> Brak danych</p>	<p>Prospektywne badanie z randomizacją i grupami równoległymi</p> <p><b>Cel:</b> porównanie leczenia interferon <math>\alpha</math> + winblastyna z terapią medroksyprogesteronem u pacjentów z przerzutowym rakiem</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa INF<math>\alpha</math> + winblastyna: interferon <math>\alpha</math> podawano pacjentom podskórnie trzy razy w tygodniu (trzy kolejne dni) w dawce 8 milionów jednostek, natomiast winblastynę co trzy tygodnie dożylnie w dawce 0,1 mg/kg m. c.</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> histologicznie potwierdzony rak nerkowokomórkowy, progresja choroby, wykonana nefrektomia guza, dwuwymiarowo mierzalna zmiana nowotworowa, stopień sprawności <math>\leq</math> 2 w 5 stopniowej skali WHO,</p>	<p>Główny: przeżycie całkowite.</p> <p>Dodatkowe: odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo.</p>

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

	<p>nerkowokomórkowym.</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> brak danych</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> w grupie pacjentów leczonych interferonem <math>\alpha</math> i winblastyną mediana czasu obserwacji wynosiła 9,0 miesiąca (zakres: 1-24 miesięcy), natomiast wśród pacjentów poddanych terapii medroksyprogesteronem 6,3 miesiąca (zakres: 1-22 miesięcy)</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> Wykazanie wyższości (ocena <i>superiority</i>) interferonu <math>\alpha</math> podawanego w skojarzeniu z winblastyną nad monoterapią medroksyprogesteronu w I linii leczenia chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa medroksyprogesteron: medroksyprogesteron podawano pacjentom domięśniowo w dawce 500 mg/tydzień.</li> </ul> <p>Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby lub braku zmian na skutek leczenia w okresie trzech miesięcy.</p>	<p>świadoma zgoda na udział w badaniu</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <p>pacjenci z guzem, który mógł być całkowicie usunięty operacyjnie, bilateralna zmiana nowotworowa, wcześniejsze leczenie systemowe lub radioterapia, inne nowotwory złośliwe, niewydolność krążenia (klasa New York Heart Association &gt; 2), liczba płytek krwi &lt; 100000/mm<sup>3</sup>, liczba leukocytów &lt; 3000/mm<sup>3</sup>, poziom kreatyniny w surowicy &gt; 1,5 mg/ml, bilirubina całkowita &gt; 2 mg/dl, transaminaza glutaminowo-szczawiooctowa lub transaminaza glutaminowo-pirogronianowa &gt; 50 U/l, ciąża</p> <p><b>Liczebność grup:</b></p> <p>Liczba pacjentów poddanych randomizacji/poddanych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa: 89/76</p> <p>INF<math>\alpha</math> + Winblastyna (n = 44): średni wiek pacjentów wyniósł 62,4 lat (zakres: 44-78), 28 mężczyzn (64%), liczba pacjentów ze stopniem sprawności = 2 na początku badania wynosiła 14 (32%)</p> <p>Medroksyprogesteron (n = 45): średni wiek pacjentów wyniósł 65,9 lata (zakres: 47-79), 31 mężczyzn (69%), liczba pacjentów ze stopniem sprawności = 2 na początku badania wynosiła 16 (36%)</p>	
<p><b>PERCY</b></p> <p><i>Negrier 2007</i></p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Francuskie ministerstwo zdrowia, Association for Research Against Cancer, Roche</p>	<p>Prospektywne, wieloośrodkowe badanie z randomizacją, bez zaślepienia</p> <p><b>Cel:</b> ocena wpływu interleukiny 2 oraz interferonu alfa na przeżycie pacjentów z przerzutowym rakiem nerki, którzy charakteryzują się pośrednią prognozą choroby</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 44</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana okresu obserwacji wyniosła 29,2 miesięcy, badanie prowadzono od stycznia 2000 do</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Medroksyprogesteron:</b> doustnie 200 mg raz dziennie</li> <li><b>Interferon <math>\alpha</math>:</b> podskórnie 9 mln IU 3 razy/tydzień,</li> <li><b>Interleukina 2:</b> podskórnie w 4 tygodniowym schemacie: 9 mln IU 2x dziennie przez 5 dni, 2 dni przerwy, przez następne 3 tygodnie - 9 mln IU 2 x dziennie przez 2 dni, potem 9 mln IU raz dziennie przez 3 dni. Pomiędzy 4 tygodniowymi cyklami leczenia interleukiną 2 następował tydzień przerwy.</li> </ul> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> interleukina-2 podskórnie w 4 tygodniowym schemacie: 9 mln IU 2 x</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p>wiek &gt; 18 lat, postępujący histologicznie potwierdzony przerzutowy rak nerki, więcej niż 1 organ zajęty przez przerzuty oraz stopień sprawności wg punktacji Karnofsky'ego <math>\geq</math> 80%, lub 1 organ zajęty przerzutami oraz stopień sprawności wg Karnofsky'ego równy 80%, prawidłowo funkcjonująca wątroba i układ krwionośny, poziom kreatyniny <math>\leq</math> 160 <math>\mu</math>mol/l</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <p>Wcześniejsza terapia systemowa, radioterapia w ciągu 6 tygodni randomizacji, dowody na przerzuty do mózgu, niekontrolowane upośledzenie czynności serca, aktywne infekcje, aktualne leczenie kortykosteroidami, pacjenci z</p>	<p>Główne: Całkowite przeżycie.</p> <p>Dodatkowe: Przeżycie bez progresji, obiektywna odpowiedź na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo.</p>

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

	<p>lipca 2004 roku.</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> wykazanie wyższości (ocena <i>superiority</i>) interferonu <math>\alpha</math> nad stosowaniem medroksyprogesteronu w I linii leczenia chorych z przerzutowym rakiem nerki i pośrednią prognozą choroby.</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 4</p>	<p>dziennie przez 5 dni, 2 dni przerwy, przez następne 3 tygodnie - 9 mln IU 2x dziennie przez 2 dni, potem 9 mln IU raz dziennie przez 3 dni. Pomiędzy 4 tygodniowymi cyklami leczenia interleukiną-2 następował tydzień przerwy.</p>	<p>wykonanymi przeszczepami, obecne inne nowotwory, napady padaczkowe, ciąża lub karmienie piersią.</p> <p><b>Liczebność grup:</b></p> <p>Liczba pacjentów włączonych do badania: 492 pacjentów, randomizację przeprowadzono do czterech ramion: medroksyprogesteronu (123 pacjentów), interferonu (122 pacjentów), interleukiny 2 (125 pacjentów), oraz interferonu wraz z interleukiną (122 pacjentów). W analizie rozpatrywano również dwie duże grupy utworzone z tych ramion: pacjentów otrzymujących interferon (244 pacjentów), nie otrzymujących interferonu (248 pacjentów), otrzymujących interleukinę (247 pacjentów), oraz nie otrzymujących interleukiny (245 pacjentów).</p>	
<p><b>Pyrhönen 1999</b></p> <p><b>Źródło finansowania:</b> częściowo sponsorowane w ramach grantu Hoffmann-La Roche i grantu Finnish Cancer Society</p>	<p>Wieloośrodkowe prospektywne badanie z randomizacją i grupami równoległymi</p> <p><b>Cel:</b> Porównanie terapii skojarzonej interferonu <math>\alpha</math>2a z winblastyną u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 3</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 12 miesięcy (lub do momentu wystąpienia progresji choroby)</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> Wykazanie wyższości (ocena <i>superiority</i>) interferonu <math>\alpha</math>-2a podawanego w skojarzeniu z winblastyną nad monoterapią winblastyny w I linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Grupa winblastyna:</b> Pacjenci otrzymywali winblastynę w dawce 0,1 mg/kg dożylnie co trzy tygodnie.</li> <li><b>Grupa winblastyna + INF<math>\alpha</math>2a:</b> Pacjenci otrzymywali winblastynę w dawce 0,1 mg/kg dożylnie co trzy tygodnie wraz z interferonem w dawce 3 milionów jednostek podskórnie lub dożylnie trzy razy w tygodniu w pierwszym tygodniu badania, a następnie podskórnie w dawce 18 milionów jednostek. Chorym, którzy nie tolerowali dawki 18 milionów jednostek interferonu trzy razy w tygodniu, zmniejszano dawkę do 9 milionów jednostek trzy razy w tygodniu.</li> </ul> <p>Leczenie trwało 12 miesięcy lub do momentu wystąpienia progresji choroby lub przez 3 miesiące od momentu zaobserwowania całkowitej odpowiedzi. Przedłużenie terapii powyżej 12 miesięcy było dozwolone dla pacjentów z częściową odpowiedzią lub chorobą stabilną.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> zaawansowany rak nerkowokomórkowy potwierdzony histologicznie lub cytologicznie, mierzalna lub niemierzalna zmiana, ale mogąca być oceniona, wiek pacjentów &lt; 75 lat, status sprawności Karnofskyego &gt; 50% (ECOG 0-2), oczekiwana długość życia &gt; 3 miesiące, brak zaburzeń (z wyjątkiem łagodnych) w liczbie leukocytów, granulocytów, płytek krwi, stężeniu kreatyniny i mocznika</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> przerzuty do mózgu, inne nowotwory złośliwe, poważne choroby współtowarzyszące lub radioterapia obejmująca &gt; 25% rezerw szpiku kostnego</p> <p><b>Liczebność grup:</b></p> <p>Liczba pacjentów poddanych randomizacji (winblastyna vs winblastyna + INF<math>\alpha</math>2a)/kończących 12 miesięczny okres obserwacji (winblastyna vs winblastyna + INF<math>\alpha</math>2a): 160 (81 vs 79)/22 (4 vs 18).</p> <p>Winblastyna (n = 81): średni wiek pacjentów wyniósł 62 lata (zakres: 39-77), 51 mężczyzn (63%), liczba pacjentów z 0 stopniem sprawności wg skali Zubroda – 15 (19%), liczba pacjentów z 1 stopniem sprawności wg skali Zubroda – 49</p>	<p>Główny: przeżycie całkowite (oceniane jako czas od daty randomizacji do momentu zgonu).</p> <p>Dodatkowe: czas do wystąpienia progresji choroby (od daty randomizacji do daty zaobserwowania progresji); odpowiedź na leczenie oraz bezpieczeństwo.</p>

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

			(60%), liczba pacjentów z 2 stopniem sprawności wg skali Zubroda – 17 (21%). Winblastyna + INFα2a (n = 79): średni wiek pacjentów wyniósł 60 lat (zakres: 30-74), 51 mężczyzn (65%), liczba pacjentów z 0 stopniem sprawności wg skali Zubroda – 12 (15%), liczba pacjentów z 1 stopniem sprawności wg skali Zubroda – 53 (67%), liczba pacjentów z 2 stopniem sprawności wg skali Zubroda – 14 (18%)	
<b>MRC RE-01</b> <i>Ritchie 1999</i> <i>Hancock 2000</i>  <b>Źródło finansowania:</b> Francuskie ministerstwo zdrowia, <i>Association for Reaserch Against Cancer, Roche</i>	Prospektywne, wieloośrodkowe badanie z randomizacją i grupami równoległymi, bez zaślepienia, z kontrolą medroksyprogesteronem  <b>Cel:</b> Ocena wpływu terapii interferonem na przeżycie pacjentów z przerzutowym rakiem nerki  <b>Zaślepienie:</b> brak  <b>Liczba ośrodków:</b> 31  <b>Okres obserwacji:</b> Badanie prowadzono od lutego 1992, i zamknięto je 30 listopada 1997, w wyn ku decyzji niezależnej komisji monitorującej wyniki  <b>Typ hipotezy:</b> Wykazanie wyższości (ocena <i>superiority</i> ) interfonu α nad stosowaniem octanu medroksyprogesteronu w I linii leczenia chorych z przerzutowym rakiem nerki  <b>Liczba ramion:</b> 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon α podawany podskórnie w dawce 10 MU 3x/tydzień, przez 12 tygodni. W pierwszym tygodniu leczenia trzy dawki interferonu wyniosły odpowiednio 5 MU, 5 MU oraz 10 MU.</li> <li>• Medroksyprogesteron podawany doustnie raz dziennie (rano) przez 12 tygodni, w dawce 300 mg.</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przerzutowy rak nerki, stan sprawności wg WHO oceniony na 0-2 punktów, oraz możliwy do oceny stan przerzutów. Ocenie odpowiedzi na leczenie poddawano zmiany przerzutowe, a w przypadku pacjentów u których nie przeprowadzono nefrektomii – guz pierwotny <b>Kryteria wykluczenia:</b> Brak danych <b>Liczebność grup:</b> 350 pacjentów (174 w grupie interferonu oraz 176 w grupie medroksyprogesteronu; do czasu przedwczesnego zakończenia badania w 1997 roku randomizacji poddano 335 pacjentów: 167 w grupie interferonu oraz 168 w grupie medroksyprogesteronu - włączonych do analizy pośredniej). Interferon (n = 167): 72% mężczyzn, 23% pacjentów posiadało stan sprawności 2 w skali WHO, 83% posiadało wieloogniskowe przerzuty. Medroksyprogesteron (n = 168): 65% mężczyzn, 27% pacjentów posiadało stan sprawności 2 w skali WHO, 85% posiadało wieloogniskowe przerzuty.	Główne: Przeżycie całkowite. Dodatkowe: Przeżycie bez progresji. W badaniu oceniano również jakość życia pacjentów oraz bezpieczeństwo.
<b>Steineck 1990</b>  <b>Źródło finansowania:</b> Brak danych	Prospektywne badanie z randomizacją, grupami równoległymi  <b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa interferonu w porównaniu z medroksyprogesteronem u pacjentów z lokalnie nawracającym lub przerzutowym gruczolakorakiem nerki	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekombinowany leukocyтары interferon α-2a (Roferon-A) dawka początkowa, (10 pierwszych pacjentów) 50 MU/m2 podawana domięśniowo 3 razy w tygodniu, spowodowała wystąpienie rozległych działań niepożądanych. Wprowadzono więc poprawkę do protokołu: dawka została zmniejszona do 10 MU/m2 3 razy w tygodniu.</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> Pacjenci z miejscowo nawracającym lub przerzutowym gruczolakorakiem nerki, w wieku ≥ 18 lat i poniżej „fizjologicznego wieku 70 lat”, z przewidywanym przeżyciem powyżej 12 tygodni, o diagnozie potwierdzonej histologicznie i/lub cytologicznie. Pacjenci mogli być uprzednio poddani nefrektomii, naświetlaniu, bądź	Całkowite przeżycie, remisja (całkowita, częściowa) lub progresja choroby, choroba stabilna oraz bezpieczeństwo



leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

	<p><b>Zaślepienie:</b> brak</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> brak danych</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> Rekrutacja pacjentów do grup trwała od 27 stycznia 1983 do 9 września 1985. Badanie zakończono 1 lutego 1986.</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> Wykazanie wyższości (ocena <i>superiority</i>) interferonu <math>\alpha</math>-2a nad stosowaniem octanu medroksyprogesteronu w I linii leczenia chorych z lokalnie nawracającym lub przerzutowym gruczolakorakiem nerki.</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 2</p>	<p>Dawkę zwiększano o 2,5 MU/m<sup>2</sup> tygodniowo, aż do osiągnięcia maksymalnie 20 MU/m<sup>2</sup>, jeśli to było możliwe. Jeśli występowały zbyt dokuczliwe działania niepożądane, dawkę zmniejszano, bądź czasowo wstrzymywano terapię. Pierwszym 18 pacjentom podawano interferon w formie oligomerycznej, a pozostałym w formie monomeru.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 g octanu medroksyprogesteronu (Farluta) podawany domięśniowo 3 razy w tygodniu przez 5 tygodni, a następnie 1 g raz w tygodniu.</li> </ul> <p>Obie terapie kontynuowano do momentu, kiedy u pacjenta wystąpiły działania niepożądane, które nie mogły być tolerowane, bądź następowała gwałtowna progresja choroby.</p> <p>Dodatkowe leczenie:</p> <p>leki zabronione: kortykosteroidy leki niewskazane (not advisable): leki przeciwzapalne (np. kwas acetylosalicylowy)</p>	<p>usunięciu guza przerzutowego</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <p>Pacjenci poddani jakiegokolwiek innej, niż wymieniona powyżej, terapii medycznej raka nerki; chorzy na jakąkolwiek inną poważną chorobę lub osłabioną czynnością organizmu oszacowanymi na podstawie badań krwi (kreatynina &gt; 200 mmol/l, bilirubina całkowita &gt; 30 mmol/l, wapń w surowicy &gt; 3 mmol/l, liczba białych krwinek &lt; 3×10<sup>9</sup>/l, granulocytów &lt; 1×10<sup>9</sup>/l, płytek krwi &lt; 100×10<sup>9</sup>/l)</p> <p><b>Liczebność grup:</b></p> <p>Liczba pacjentów włączonych do badania: 60, 30 do grupy interferonu i 30 do grupy medroksyprogesteronu</p>	
<b>Sunitynib</b>				
<p><b>Motzer 2007</b></p> <p>Motzer 2007 Motzer 2009 Cella 2008 Cella 2010 Negrier 2008 Patil 2010 Patil 2012</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Pfizer</p>	<p>Prospektywne badanie III fazy z randomizacją i kontrolą w postaci interferonu <math>\alpha</math></p> <p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa sunitynibu w porównaniu do interferonu <math>\alpha</math> u pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 101</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> Pacjentów rekrutowano do badania między sierpniem 2004, a październikiem 2005 roku.</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> wykazanie wyższości sunitynibu (ocena <i>superiority</i>) nad stosowaniem interferonu <math>\alpha</math> w I linii leczenia chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sunitynib podawano pacjentom doustnie raz dziennie w dawce 50 mg w 6-tygodniowych cyklach (4 tygodnie leczenia i 2 tygodnie bez terapii), niezależnie od posiłków.</li> <li>• interferon <math>\alpha</math> podawano pacjentom w postaci podskórnych zastrzyków trzy razy w tygodniu (ale nie w ciągu kolejnych dni) w dawce 3 milionów jednostek podczas 1 tygodnia, 6 milionów jednostek w tygodniu drugim i 9 milionów jednostek w kolejnych tygodniach.</li> </ul> <p>Redukcję dawek leków (sunitynib do 37,5 mg, a następnie do 25 mg dziennie lub interferonu (do 6 milionów jednostek, a następnie do 3 milionów jednostek) dokonywano w przypadku odnotowania działań niepożądanych, typem i ciężkością zgodnych z protokołem. Leczenie w obu grupach było kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych działań niepożądanych lub wycofania zgody na udział w badaniu.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek pacjentów <math>\geq</math> 18 lat, przerzutowy rak nerkowokomórkowy (o jasnokomórkowej histologii), potwierdzony przez uczestniczące ośrodki, brak wcześniejszej terapii systemowej dla raka nerkowokomórkowego, zmiana mierzalna, stopień sprawności 0-1 ECOG, prawidłowe funkcje koagulacyjne, hematologiczne, wątrobowe, nerkowe i sercowe</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <p>przerzuty do mózgu, niekontrolowane nadciśnienie, istotnie klinicznie zdarzenia sercowo-naczyniowe lub choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy</p> <p><b>Liczebność grup:</b></p> <p>Liczba pacjentów poddanych randomizacji/ocenie skuteczności/ocenie bezpieczeństwa: 750/750/735.</p> <p>Sunitynib (n = 375): średni wiek pacjentów wyniósł 62 lata (zakres: 27-87), 267 mężczyzn (71%), liczba pacjentów z 0 stopniem sprawności wg skali Zubroda – 231 (62%), liczba pacjentów z 1 stopniem sprawności wg skali Zubroda – 144</p>	<p>Główny: przeżycie bez progresji (czas od momentu randomizacji do pierwszego udokumentowanego przypadku progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu, jeśli wystąpił wcześniej).</p> <p>Dodatkowe: odpowiedź na leczenie, przeżycie całkowite, obserwacje pacjenta oraz bezpieczeństwo.</p>

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

	Liczba ramion: 2		(38%). Interferon $\alpha$ (n = 375): średni wiek pacjentów wyniósł 60 lat (zakres: 30-74), 269 mężczyzn (72%), liczba pacjentów z 0 stopniem sprawności wg skali Zubroda – 229 (61%), liczba pacjentów z 1 stopniem sprawności wg skali Zubroda – 146 (39%).	
--	------------------	--	--	--

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (II linia leczenia)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Pazopanib</b>				
<p><b>VEG105192</b></p> <p><i>Sternberg 2010, Sternberg 2010a, Sternberg 2011, Hawkins 2009</i></p> <p><b>Źródło finansowania:</b></p> <p>GlaxoSmithKline Pharmaceuticals</p>	<p>Prospektywne badanie III fazy z randomizacją i kontrolą placebo</p> <p><b>Cel:</b> ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pazopanibu (doustnie 800 mg/24h) w porównaniu z placebo u pacjentów z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerki, którzy wcześniej nie byli leczeni (1 linia), bądź poddano ich terapii cytokinami (2 linia)</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 80</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> włączanie pacjentów do badania trwało od kwietnia 2006 do kwietnia 2007. Odcięcie danych: 23maja 2008 roku</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> ocena <i>superiority</i> (wykazanie wyższości pazopanibu nad placebo w leczeniu I i II linii leczenia chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerki)</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazopanib 800 mg podawany doustnie raz dziennie</li> <li>• Placebo podawane w takiej samej formie jak pazopanib</li> </ul> <p>Pacjenci poddawani byli terapii do momentu wystąpienia progresji choroby, śmierci, niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania się z jakiegokolwiek powodu.</p> <p>U pacjentów z progresją choroby podejmowano decyzję o dalszym leczeniu przeciwnowotworowym uwzględniając opinię pacjentów, jak i ich lekarzy. Jeśli jednak ci pacjenci otrzymywali placebo, wówczas mogli zmienić leczenie i kontynuować terapię z udziałem pazopanibu w otwartym badaniu (VEG107769).</p> <p>70 ze 145 (48%) pacjentów z ramienia placebo włączono do badania VEG107769.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p>Pacjenci z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerki, którzy uprzednio poddani zostali ogólnoustrojowej terapii opartej na cytokinach (2 linia) oraz pacjenci wcześniej nie leczeni (1 linia): mieszkańcy krajów o utrudnionym dostępie terapii standardowych (sunitynib, sorafen b, IFN-<math>\alpha</math>, IL-2) lub krajów nie uznających terapii cytokinami za standardową procedurę leczenia raka nerki.</p> <p>Dodatkowe kryteria włączenia: zdiagnozowanie raka o histologii jasnokomórkowej (w całości, bądź w większości); mierzalna choroba według kryteriów RECIST (z ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); wiek <math>\geq</math> 18 lat; ocena sprawności według ECOG <math>\leq</math> 1 (im niższy wynik w tej skali, tym lepsza sprawność, szczegółowy opis przedstawiono w załączniku) i odpowiednia funkcja układu hematologicznego oraz nerek i wątroby.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <p>Pacjenci z przerzutami do centralnego układu nerwowego; zmiany patologiczne opon mózgowo-rdzeniowych; słabo kontrolowane nadciśnienie (ciśnienie skurczowe <math>\geq</math> 140 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe <math>\geq</math> 90 mmHg, pomimo leczenia); skorygowany odstęp QT <math>\geq</math> 470 milisekund; następujące zdarzenia sercowo-</p>	<p>Głównym punktem końcowym było przeżycie bez progresji (PFS). Dodatkowy punkt końcowy stanowił całkowity czas przeżycia (OS). Pozostałe punkty końcowe włączały potwierdzoną obiektywną wiekość odpowiedzi (całkowita odpowiedź [CR] plus odpowiedź częściowa [PR]), czas trwania odpowiedzi i bezpieczeństwo oraz jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL).</p>

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

			<p>naczyniowe stwierdzone w okresie ostatnich 6 miesięcy: niewydolność zastoinowa serca w klasie II/IV według klasyfikacji NYHA (z ang. New York Heart Association), angioplastyka serca lub stenowanie, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa niestabilna, zdarzenia mózgowe pochodzenia naczyniowego.</p> <p><b>Liczebność grup:</b></p> <p>Spośród 435 pacjentów włączonych do badania, 233 (54%) nie było wcześniej leczonych, a 202 (46%) poddano uprzedniej terapii cytokinami. 290 pacjentów losowo włączono do grupy z pazopanibem, a 145 do grupy placebo. W dniu odcięcia danych 78% pacjentów z ramienia pazopanibu i 90% z ramienia placebo nie przyjmowało już terapii. Liczba pacjentów poddanych randomizacji pazopanib/placebo: 290/145; otrzymujących leczenie 290/145; przerywających badanie 227/131; włączonych do analizy skuteczności 290/145; włączonych do analizy bezpieczeństwa 290/145.</p>	
<p><b>VEG102616</b></p> <p><i>Hutson 2010</i></p> <p><b>Źródło finansowania:</b></p> <p>GlaxoSmithKline</p>	<p>Wieloośrodkowe prospektywne badanie otwarte II fazy</p> <p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pazopanibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym</p> <p><b>Zasłepienie:</b> brak</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 43</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> pacjentów włączano do badania między październikiem 2005 roku, a wrześniem 2006 roku. Data odcięcia danych: 24 marca 2008 r</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> Wykazanie wyższości (ocena <i>superiority</i>) sorafenibu nad placebo w II linii leczenia chorych z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki.</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazopanib (wstępna 12-tygodniowa faza otwarta, wszyscy włączeni pacjenci)</li> <li>• Placebo (następnie pacjenci z chorobą stabilną włączani byli do podwójnie zaślepionej fazy badania z kontrolą placebo, a pozostali kontynuowali leczenie pazopanibem)</li> </ul> <p>Ze względu na rekomendację niezależnego komitetu monitorującego dane randomizacja została wstrzymana i wszyscy pacjenci zostali poddani terapii pazopanibem w dawce 800 mg raz dziennie.</p> <p>Leczenie pazopanibem kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby lub kończono je z powodu działań niepożądanych, zgonu, decyzji pacjenta lub decyzji badacza.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p>przerzutowy i miejscowo nawracający rak nerkowokomórkowy o histologii w większości jasnokomórkowej i dowodach na mierzalną zmianę wg RECIST, wiek <math>\geq 21</math> lat, 0 lub 1 stopień sprawności wg ECOG, prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, wątroby i nerek, pacjenci bez wcześniejszego leczenia lub z terapią zawierającą cytokinę albo bewacyzumab</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <p>przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych</p> <p><b>Liczebność grup:</b></p> <p>Liczba pacjentów włączonych do badania/poddanych randomizacji/włączonych do fazy otwartej badania: 225/55/225.</p> <p>Pazopanib (n = 225): średni wiek pacjentów wyniósł 59,8 lata (zakres: 32-81), 156 mężczyzn (69%), liczba pacjentów z 0 stopniem sprawności wg skali ECOG – 147 (65%), liczba pacjentów z 1 stopniem sprawności wg skali ECOG – 78 (35%), wcześniejsza nefrektomia – 205 (91%), wcześniejsza radioterapia – 43 (19%)</p>	<p><b>Główny:</b> częstość obiektywnych odpowiedzi (zdefiniowana zgodnie z kryteriami RECIST).</p> <p><b>Dodatkowe:</b> czas do wystąpienia progresji choroby; czas trwania odpowiedzi oraz bezpieczeństwo (oceniane zgodnie z <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events 3.0</i>).</p>
<b>Sorafenib</b>				

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

<p><b>TARGET</b></p> <p>Escudier 2007, Escudier 2009, Bukowski 2007, Negrier 2010, Hutson 2010a</p>	<p>Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, grupa badana sorafenib, grupa kontrolna placebo</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 117 w 19 krajach</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> okres z zaślepieniem (od listopada 2003 do maja 2005) + 16 miesięcy (od czerwca 2005 do września 2006) okres z zamknięciem badania, odślepieniem i umożliwieniem przyjmowania sorafenibu przez chorych przypisanych do placebo</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> Wykazanie wyższości (ocena superiority) sorafenibu nad placebo w II linii leczenia chorych z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki.</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sorafen b: doustnie w dawce 400 mg dwa razy dziennie, w cyklach 6 tygodniowych przez pierwsze 24 tygodnie i następnie w cyklach 8 tygodniowych.</li> <li>Kontrola: placebo.</li> </ul> <p>W przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych następowało zmniejszenie dawki do 400 mg raz dziennie, następnie do 400 mg co drugi dzień. W razie konieczności dalszego zmniejszenia dawki pacjenci byli wykluczani z badania. W przypadku ustąpienia działania niepożądanego do stopnia 1 lub mniejszego dawka mogła być zwiększona do poprzedniej, zgodnie z oceną badacza.</p> <p>W maju 2005 r. 216 (48%) pacjentów z grupy placebo skorzystało z możliwości podjęcia leczenia sorafenibem.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p>wiek <math>\geq</math> 18 lat, histologicznie potwierdzony rozsiały jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy, progresja choroby po jednym systemowym leczeniu w ciągu ostatnich 8 miesięcy, skala sprawności ECOG 0-1, średni lub niski poziom ryzyka wg. skali prognostycznej Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), oczekiwana długość przeżycia przynajmniej 12 tygodni, prawidłowa funkcja szp ku kostnego, wątroby, trzustki i nerek, czas protrombinowy/czas częściowej tromboblastyny mniejszy niż 1,5 razy górna granica normy.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <p>przerzuty do mózgu, wcześniejsze leczenie inhibitorami VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyń).</p> <p><b>Liczebność grup:</b></p> <p>poddanych randomizacji/otrzymujących leczenie (sorafen b:placebo): 451:452/451:451</p>	<p>Główne: przeżycie całkowite (zdefiniowane jako czas pomiędzy randomizacją a zgonem).</p> <p>Dodatkowe: ocena przeżycia z cenzurowaniem danych chorych przechodzących z grupy placebo do grupy sorafen bu; przeżycie bez progresji – zdefiniowane jako czas pomiędzy randomizacją, a obiektywnie stwierdzoną progresją choroby (progresja określana była przez badaczy, a także przez niezależnych radiologów, którzy nie znali przynależności pacjentów do grup eksperymentalnych, na podstawie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, progresji klinicznej i zgonu, z użyciem kryteriów RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); odpowiedź całkowita na leczenie – oceniana podczas ostatnich 10 dni każdego cyklu na podstawie RECIST, ocena musiała być potwierdzona przez badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego po 4 lub więcej tygodniach od początkowego wystąpienia; bezpieczeństwo – działania niepożądane określano na podstawie stopni Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ustalonej przez National Cancer Institute.</p>
<p><b>Ratain 2006</b></p>	<p>Badanie RDT (randomized discontinuation trial) II fazy z randomizacją, grupa badana sorafenib, grupa kontrolna placebo</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne (II faza)</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 5</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 24 tygodnie</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> Wykazanie wyższości (ocena superiority) sorafenibu nad placebo w II linii leczenia chorych z rozsiałym</p>	<p>I etap (0-12 tygodni): wszyscy pacjenci otrzymywali sorafenib w dawce 400 mg doustnie dwa razy dziennie.</p> <p>II etap (12-24 tygodnie) sorafenib w dawce 400 mg doustnie dwa razy dziennie; pacjenci u których guz zmniejszył się <math>\leq</math> 25% po 12 tygodniach I fazy zostali losowo rozlokowani do grupy sorafenibu lub grupy placebo; pacjenci u których guz zmniejszył się <math>\geq</math> 25% po 12 tygodniach I fazy kontynuowali leczenie sorafenibem, pacjenci u których guz zwiększył się <math>\geq</math> 25% przerywali leczenie</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p>wiek <math>\geq</math> 18 lat, histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rozsiały rak nerkowokomórkowy, przynajmniej jeden mierzalny guz, skala sprawności ECOG 0-1, oczekiwana długość życia co najmniej 12 tygodni, prawidłowa funkcja szp ku kostnego, wątroby i nerek.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <p>obecność poważnych chorób, przerzuty do CUN, wcześniejsze leczenie inhibitorami szlaku Ras.</p> <p><b>Liczebność grup:</b></p> <p>włączanych do badania/otrzymujących sorafenib/z rakiem nerkowo komórkowym:</p>	<p>Główne: procent pacjentów bez progresji choroby podczas 24 tygodni od momentu włączenia do badania (I i II faza), porównanie za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszel'a w warstwach bazujących na skali ECOG.</p> <p>Dodatkowe: czas przeżycia bez progresji po randomizacji (II faza) – oceniane z użyciem krzywych przeżywalności Kaplan–Meier'a i testowane pod względem istotności testem Mantela-Cox'a (log-rank test); całkowity czas przeżycia bez progresji (I i II faza); wskaźnik odpowiedzi</p>

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

	rakiem nerkowokomórkowym <b>Liczba ramion:</b> 2		502/501/202 włączonych do okresu wstępnego/kończących: 202/187 z progresją choroby/poddanych randomizacji: 69/65 kontynuujących leczenie sorafenibem: 79	nowotworu – oceniany zgodnie z wytycznymi World Health Organization dla odpowiedzi częściowej (PR), choroby stabilnej (SD) i progresji choroby (PD); bezpieczeństwo – przeprowadzono analizę co 3 tygodnie w I i II fazie badania, a następnie co 4 tygodnie, zdarzenia niepożądane były oceniane z użyciem National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (wersja 2.0).
<b>Aktualnie trwające badania porównujące pazopanib z sunitynibem w I linii leczenia</b>				
[REDACTED]				
<b>Doniesienie konferencyjne</b>				
[REDACTED] [REDACTED] <b>Źródło finansowania:</b> [REDACTED]	[REDACTED] <b>Cel:</b> [REDACTED] [REDACTED] <b>Zaślepienie:</b> [REDACTED] <b>Liczba ośrodków:</b> [REDACTED] <b>Liczba ramion:</b> [REDACTED] <b>Typ hipotezy:</b> [REDACTED]		<b>Kryteria włączenia:</b> [REDACTED]  <b>Kryteria wykluczania:</b> [REDACTED]	<b>Główne punkty końcowe:</b> [REDACTED]  <b>Dodatkowe punkty końcowe:</b> [REDACTED]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

			[REDACTED]	
--	--	--	------------	--

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

			<p>[REDACTED]</p> <p>Liczebność grup: [REDACTED]</p>	
--	--	--	--	--

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

Tabela 17. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Definicja
<b>Przeżycie wolne od progresji</b>	W badaniu VEG105192 przeżycie wolne od progresji choroby zostało zdefiniowane jako przedział czasu pomiędzy datą losowego przyporządkowania (randomizacja) pacjenta do jednej z badanych grup (pazopanibu lub placebo), a datą zgonu lub odnotowania progresji choroby. Zdarzenie, jakim była progresja choroby, rozpoznawano na podstawie zdjęć guza wykonanych metodą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, które były oceniane przez niezależną komisję z zachowaniem zaślepienia w stosunku do rodzaju stosowanego leczenia, według wytycznych RECIST
<b>Odpowiedź na leczenie</b>	Odpowiedź na leczenie była oceniana za pomocą zdjęć uzyskanych techniką tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego; badania te wykonywano na początku badania, następnie co 6 tygodni aż do 24 tygodnia, a później co 8 tygodni aż do stwierdzenia progresji choroby. Ogólna (bądź obiektywna) odpowiedź była potwierdzana na kolejnej zaplanowanej wizycie, natomiast pacjenci, u których zaprzestano stosowania terapii przed wystąpieniem progresji choroby byli dalej poddawani ocenie odpowiedzi na leczenie aż do wystąpienia progresji choroby lub do rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego. Zdjęcia analizowane były przez niezależną komisję, z zachowaniem zaślepienia odnośnie leczenia jakie zastosowano w danym analizowanym przypadku. Odpowiedź na leczenie była oceniana według kryteriów RECIST, które wyróżniają kilka możliwych przypadków: odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową, chorobę stabilną, a także progresję choroby (wykorzystywaną do wyznaczenia przeżycia bez progresji) oraz stan niemożliwy do określenia (pacjenci którzy nigdy nie osiągnęli progresji choroby, oraz nie wykazywali stabilnej choroby przez co najmniej 12 tygodni). Badacze obliczali również tzw. częstość ogólnych (lub obiektywnych) odpowiedzi, która jest zdefiniowana jako odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą oraz częściową, a także podawali czas trwania odpowiedzi oraz czas do jej wystąpienia.

Tabela 18. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz
<b>Skala ECOG</b>	Ocena stanu sprawności według skali ECOG/WHO/Zubrod 0 - Bezobjawowy. Pełna aktywność 1- Objawowy. Zredukowana aktywność — wykonuje lekką pracę 2- Objawowy, < 50% czasu przebywa w łóżku 3- Możliwa jedynie ograniczona aktywność, > 50% czasu przebywa w łóżku 4- Przebywa cały czas w łóżku 5- Zgon	W celu dokładnego określenia rokowań, a także podjęcia decyzji co do sposobu dalszego leczenia, konieczne jest określenie stopnia sprawności pacjenta cierpiącego na chorobę nowotworową. Jednym z najczęściej stosowanych narzędzi służących ocenie stanu sprawności jest skala ECOG/WHO/Zubrod (zwanej też skalą ECOG, Zubroda-WHO lub skalą WHO)
<b>Kwestionariusz EORTC QLQ-C30</b>	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskalę jakości życia, podskalę funkcjonalności (fizyczność, rola społeczna, poznanie, emocje i socjalność), podskalę objawów (zmęczenie, ból i nudności oraz wymioty) oraz 6 podpunktów oceniających duszność, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę oraz trudności finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków. Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem początkowych (obejmujących fizyczność i rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatnie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-mio punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe punkty są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo	brak



leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

<p><b>Kwestionariusz FKSI</b></p>	<p>FACT-G (z ang. Functional Assessment of Cancer Therapy - General) składa się z pytań dotyczących 4 obszarów, tj. dobrostan fizyczny, dobrostan rodzinny/socjalny, dobrostan emocjonalny oraz dobrostan funkcjonalny. Odpowiedzi na pytania z danego obszaru udziela się w skali Likerta od 0 do 4, a łączna liczba punktów możliwych do uzyskania wynosi 28. Niższy wynik oznacza gorszą jakość życia. Wzrost w FKSI-10 oraz FACT-G na poziomie <math>\geq 4</math> punkty oznacza lepszą odpowiedź, zmiana w przedziale od -3,99 do 3,99 oznacza taką samą odpowiedź, a zmiany na poziomie <math>\leq -4</math> lub wystąpienie zgonu/progresji choroby oznaczają pogorszenie</p>	<p>brak</p>
<p><b>Kwestionariusz EQ-5D i EQ VAS</b></p>	<p>EQ-5D jest standardowym instrumentem służącym do oceny zdrowia. Jest zaprojektowany tak, aby pacjent mógł go samodzielnie wypełnić. Składa się z kilku stron zawierających opisowy system EQ-5D oraz EQ VAS. Opisowy system EQ-5D dotyczy pięciu niezależnych wymiarów: mobilność, samoopieka, codzienna aktywność, ból/dyskomfort, lęk/depresja. Dla każdego wymiaru można przyporządkować jedną z trzech odpowiedzi, dotyczącą poziomu nasilenia (1 - brak problemu, 2 - umiarkowany problem, 3 - ekstremalny problem). Cyfry przyporządkowane dla każdego z 5-ciu wymiarów łączy się następnie w pięciocyfrowy numer, opisujący stan zdrowia respondenta. EQ VAS to standardowa 20-centymetrowa, pionowa wizualna skala analogowa 0-100 (podobna to termometru) do zapisu indywidualnej graficznej oceny respondenta na temat jego aktualnej jakości życia zależnej od zdrowia</p>	<p>brak</p>

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad. Poszczególne badania przedstawione w analizie klinicznej „Votrient (pazopanib) w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego” zostały ocenione w następujący sposób: badanie VEG105192 na 5/5 punktów (ocena pazopanibu), badanie Kriegmair 1995 na 3/5 punktów (ocena interferonu), badanie PERCY na 2/5 (ocena interferonu), badanie Pyrhönen 1999 3/5 (ocena interferonu), badanie MRC RE-01 na 3/5 (ocena interferonu), badanie Steineck 1990 na 1/5 (ocena interferonu), badanie Motzer 2007 na 3/5 (ocena sunitynibu). W analizie klinicznej zastosowania pazopanib we wnioskowanym wskazaniu w II linii leczenia, również zastosowano skalę Jadad w celu określenia jakości badań RCT. Badania pierwotne włączone do przeglądu systematycznego zostały ocenione w następujący sposób: badanie VEG105192 na 5/5 punktów (ocena pazopanibu), badanie TARGET na 5/5 punktów (ocena sorafenibu), badanie Ratain 2006 na 5/5 punktów (ocena sorafenibu).

Zgodnie z wytycznymi AOTM badanie włączone do analizy wnioskodawcy zostały zakwalifikowane do odpowiedniej grupy, zgodnie z ich jakością: VEG105192 kategoria IIA, VEG102616 kategoria IVC, Kriegmair 1995 kategoria IIA, PERCY kategoria IIA, Pyrhönen 1999 kategoria IIA, MRC RE-01 kategoria IIA, Steineck 1990 kategoria IIA, Motzer 2007 kategoria IIA, TARGET kategoria IIA, Ratain 2006 kategoria IIA.

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (I linia leczenia):

- *Odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne z randomizacją dotyczące zastosowania pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego, w badaniu tym jako kontrolę zastosowano placebo, natomiast w przypadku oceny I linii należało by oczekiwać cytokin lub terapii celowanych molekularnie;*
- *Końcowa analiza przeżycia całkowitego dla pazopanibu uwzględniała również analizę skorygowaną pod względem przechodzenia pacjentów z grupy placebo do grupy aktywnego leczenia, wykonaną metodami IPCW oraz RPSFT – są to nowatorskie metody bez wystarczających dowodów potwierdzających ich skuteczność, co ogranicza wiarygodność wyników uzyskanych przy ich zastosowaniu (NICE TA 215);*
- *Końcowa analiza przeżycia całkowitego dla pazopanibu wykonana została w całej populacji chorych, bez podziału na I oraz II linię leczenia, co również stanowi ograniczenie wiarygodności w przypadku uwzględnienia tych wyników dla porównania leków jedynie w I linii leczenia;*
- *Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pazopanib z jakąkolwiek interwencją aktywną – interferonem oraz sunitynibem; konieczne zatem było wykonanie porównania pośredniego o mniejszej wiarygodności;*
- *Badania włączone do porównania pośredniego po stronie sunitynibu były zbliżone pod kątem ich konstrukcji, charakterystyk populacji i definicji punktów końcowych do próby klinicznej dotyczącej pazopanibu, chociaż podwójne zaślepienie zastosowano tylko w badaniach z kontrolą placebo, ponadto umożliwiano chorym z grupy kontrolnej przechodzenie (cross-over) do grupy z interwencją, dostępne były różne wyniki – z kilku analiz wstępnych, z cenzorowaniem chorych zmieniających grupy, itp.;*
- *W przypadku interferonów, większość badań była z lat 90-tych, więc stosowane w nich metody różniły się od tych używanych w nowszych badaniach. Szczególnie należy zwrócić uwagę na fakt, że w badaniach po stronie interferonu zarówno odpowiedź na leczenie, jak i działania niepożądane oceniano wg kryteriów WHO, a nie jak obecnie RECIST oraz CTC;*
- *W badaniach tych nie porównywano interferonu z placebo, lecz z kontrolą uznaną za nieaktywną (medroksyprogesteron oraz winblastyna), co może stanowić ograniczenie, choć takie samo podejście obrano w uznanym przeglądzie systematycznym Cochrane (Coppin 2008);*
- *Większość badań włączonych po stronie interferonu oceniała stosunkowo małą liczbę pacjentów; brak zaślepienia w tych badaniach, a w niektórych brak opisu randomizacji oraz utraty chorych z badania skutkowało niską oraz średnią oceną wg skali Jadad;*
- *W przypadku niektórych punktów końcowych (szczególnie tyczy się to przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji) w badaniach po stronie interferonu nie podano wyników hazardów względnych, konieczna więc była ekstrakcja tych danych z krzywych przeżycia lub z median, co również niesie ze sobą pewne ryzyko błędu (szczegóły odnośnie tych metod przedstawiono w opisie metodyki oraz przy opisie punktów końcowych);*
- *W przypadku badania PERCY włączono do niego pacjentów jedynie z pośrednią prognozą leczenia, co odróżniało go od pozostałych badań.*

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (II linia leczenia):

- *Końcowa analiza przeżycia całkowitego dla pazopanibu uwzględniała również analizę skorygowaną pod względem przechodzenia pacjentów z grupy placebo do grupy aktywnego leczenia, wykonaną metodami IPCW oraz RPSFT – są to nowatorskie metody bez wystarczających dowodów potwierdzających ich skuteczność, co ogranicza wiarygodność wyników uzyskanych przy ich zastosowaniu (NICE TA 215).*
- *Końcowa analiza przeżycia całkowitego dla pazopanibu wykonana została w całej populacji chorych, bez podziału na I oraz II linię leczenia, co również stanowi ograniczenie wiarygodności w przypadku uwzględnienia tych wyników dla porównania leków w II linii leczenia, część danych na temat skuteczności w tej linii leczenia uzyskano z danych nieopublikowanych.*
- *Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pazopanib z sorafenibem; konieczne zatem było wykonanie porównania pośredniego o mniejszej wiarygodności;*
- *Badania włączone do porównania pośredniego po stronie sorafenibu były zbliżone pod kątem ich konstrukcji, charakterystyk populacji i definicji punktów końcowych do próby klinicznej dotyczącej pazopanibu, chociaż podwójne zaślepienie zastosowano tylko w badaniach z kontrolą placebo, ponadto umożliwiano chorym z grupy kontrolnej przechodzenie (cross-over) do grupy z interwencją, dostępne były różne wyniki – z kilku analiz wstępnych, z cenzorowaniem chorych zmieniających grupy, itp.*

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizach przedstawionych przez wnioskodawcę przeprowadzono czytelną, przejrzystą i kompletną syntezę jakościową oraz ilościową wyników. Przeanalizowano heterogenność metodologiczną i kliniczną badań włączonych do przeglądu.

#### I linia leczenia

W wyniku przeszukiwania baz danych i przeglądu pełnotekstowych badań pierwotnych zakwalifikowano jedno badanie randomizowane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa pazopanibu w porównaniu z placebo w I i II linii leczenia raka nerki. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pazopanib z interferonem lub lekami celowanymi molekularnie. Ostatecznie, do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa pazopanibu włączono dodatkowe badanie nierandomizowane dotyczące pazopanibu, które zostało pierwotnie zaprojektowane jako próba kliniczna z randomizacją, jednak randomizację przerwano i wszyscy pacjenci otrzymywali pazopanib (badanie włączone w celu uwiarygodnienia wyników badania randomizowanego VEG105192), jedno badanie dotyczące sunitynibu oraz 5 opisujących skuteczność oraz bezpieczeństwo interferonu. Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio interferon alfa z placebo, dlatego włączono te badania, które porównywały ten lek z kontrolą uznaną za nieaktywną, uznaną za równoważną placebo (medroksyprogesteron i winblastyna).

Porównanie pośrednie w I pierwszej linii objęło pazopanib vs interferon (wspólny komparator stanowiło placebo) oraz pazopanib vs sunitynib (wspólnym komparatorem był interferon – po stronie pazopanibu wykorzystano dane z porównania pośredniego pazopanibu z interferonem. Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera (dane wyjściowe: HR, RR, OR obliczone dla każdego z ramion porównania lub wykorzystanie metaanalizy w przypadku większej ilości badań w jednym ramieniu). W przypadku skuteczności klinicznej rozpatrywano porównanie pośrednie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz ogólnej odpowiedzi na leczenie. Odmienny sposób prezentacji wyników w każdym z badań uniemożliwił porównanie pośrednie dla jakości życia. W przypadku analizy bezpieczeństwa, opisano działania niepożądane 3. lub 4. stopnia występujące z częstością  $\geq 5\%$  w przypadku któregośkolwiek z rozpatrywanych leków.

Ocena przeprowadzonego porównania pośredniego:

- Nie we wszystkich badaniach zastosowano zaślepienie (zastosowane tylko w badaniu VEG105192) i opis metody randomizacji mimo iż wszystkie analizowane badania były próbami klinicznymi z randomizacją, zgodnie z zastosowaną skalą Jada badania różnią się jakością. Różnice wynikają z braku zaślepienia, braku opisu randomizacji oraz informacji o utracie chorych z badania
- We wszystkich badaniach obecna była grupa kontrolna, jednak placebo zastosowano tylko w badaniu VEG105192, w pozostałych przypadkach w grupie kontrolnej zastosowano substancje uznaną za równoważną placebo, co może wpływać na odniesienia wyników między badaniami
- Wszystkie badania oceniały chorych z zaawansowanym rakiem nerki (również z przerzutami)

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

- W badaniu VEG105192 oraz Motzer 2007 zawężono populację do chorych na nowotwory z komponentą jasnokomórkową (w pierwszym badaniu musiała stanowić większość histologii nowotworu), w pozostałych badaniach typ histologiczny nowotworu nie został dokładnie sprecyzowany lub uwzględniono nowotwory o każdej histologii (próba PERCY)
- We wszystkich badaniach włączeni chorzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego (do badania VEG105192 włączono chorych do leczenia z I i II linii jednak zaprezentowano osobne wyniki dla obu tych grup, natomiast w badaniu Pyrhönen 1999 odsetek chorych leczonych wcześniej systemowo był znikomy)
- Nie stwierdzono, by kryteria doboru chorych w poszczególnych badaniach mogły ograniczyć możliwość porównania między nimi
- Badania różniły się liczbą analizowanych chorych: 1136 po stronie interferonu (wynika to z faktu, iż włączono 5 badań klinicznych), 435 po stronie pazopanibu i 750 po stronie sunitynibu
- W przypadku oceny każdego z leków uwzględniono taki sam odsetek mężczyzn (70%) i podobny wiek (mediana około 60 lat)
- Obserwowano niewielkie różnice w stopniu sprawności chorych (bardzo dobry stan sprawności w przypadku sunitynibu – 0 w skali ECOG i dobry stan sprawności w przypadku pazopanibu – 1 w skali ECOG, w przypadku badań uwzględniających interferon około 13% chorych miało stopień sprawności 2 w skali ECOG)
- We wszystkich analizowanych badaniach większość pacjentów (około 90%) miało wykonaną wcześniej sją nefrektomię

## II linia leczenia

W celu porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa pazopanibu z sorafenibem, przeprowadzono porównanie pośrednie, które objęło w drugiej linii leczenia: pazopanib vs sorafenib (wspólnym komparatorem było placebo). Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera (dane wyjściowe: HR, RR, OR obliczone dla każdego z ramion porównania lub wykorzystanie metaanalizy w przypadku większej ilości badań w jednym ramieniu). W przypadku skuteczności klinicznej rozpatrywano porównanie pośrednie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz ogólnej odpowiedzi na leczenie. Odmienne sposoby prezentacji wyników w każdym z badań uniemożliwiły porównanie pośrednie dla jakości życia. W przypadku analizy bezpieczeństwa, opisano działania niepożądane 3. lub 4. stopnia występujące z częstością  $\geq 5\%$  w przypadku któregośkolwiek z rozpatrywanych leków.

Porównanie wykonano wykorzystując dwa badania, po stronie pazopanibu badanie VEG105192 a po stronie sorafenibu badanie TARGET. Oba badania były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją ocenione na 5 punktów w skali Jadad, które porównywały skuteczność pazopanibu i sorafenibu w stosunku do placebo. Do badania VEG105192 włączono 435 pacjentów, natomiast w badaniu TARGET 903. Populację stanowili pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nastąpiła progresja choroby po wcześniejszym schemacie leczenia, charakteryzujących się stopniem sprawności 0-1 wg skali ECOG. Wykluczono chorych z nieprawidłową czynnością układu hematologicznego, nerek oraz wątroby. W przeciwieństwie do badania VEG105192, w badaniu TARGET znalazło się 11 chorych (1,22%) ze sprawnością 2 w skali ECOG. W badaniu VEG105192 włączono pacjentów w obu liniach leczenia, jednak podano wyniki osobno dla każdej z nich. Pacjenci włączeni do tych prób byli w podobnym wieku (mediana około 60 lat), a większość z nich stanowili mężczyźni (około 71%). W obu badaniach około 90% pacjentów miało wcześniej wykonaną nefrektomię. Badania charakteryzowała zgodna grupa kontrolna, którą stanowiło placebo. Metodyka obu badań była bardzo zbliżona.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

#### **I linia leczenia**

##### **1) Pazopanib vs interferon – porównanie pośrednie**

###### **a) Przeżycie całkowite**

W porównaniu pazopanibu z interferonem, po stronie pazopanibu wykorzystano dane dla całkowitego przeżycia pochodzące z raportu GSK 2010 (dane dla analizy *interim*), oraz dokumentu przedstawiającego ocenę tego raportu wykonaną przez komisję ERG (z ang. *Evidence Review Group, Kilonzo 2010*), [redacted], uwzględniono również końcowe wyniki analizy przeżycia całkowitego przedstawione w doniesieniu konferencyjnym Sternberg 2010a

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

(uwzględniono również dokładne dane przedstawione w prezentacji dotyczącej tego doniesienia). Wykorzystanie źródeł innych niż główna publikacja było konieczne, z uwagi na brak wyników oceny przeżycia całkowitego w tej publikacji. Ponieważ analiza przeżycia była zaburzona przez przechodzenie pacjentów z grupy placebo do grupy pazopanibu, wspomniane materiały prezentują wyniki uzyskane w oparciu o różne metody umożliwiające korektę o *cross-over*, w tym analizę w podgrupie chorych nie otrzymujących terapii po zakończeniu badania, cenzorowanie danych w momencie *cross-over*, a także zastosowanie metod IPCW oraz RPSFT, które uwzględniały przechodzenie pacjentów z grupy placebo do grupy pazopanibu.

W przypadku interferonu, wykorzystano dane z metaanalizy wyników z poszczególnych badań analizowanych w ramach oceny skuteczności klinicznej tego leku. Uwzględniano jedynie wyniki metaanalizy, która obejmowała wszystkie 5 badań (w przypadku badania *MRC RE-01* wykorzystano najbardziej aktualne dane z doniesienia konferencyjnego *Hancock 2000*).

Tabela 19 Wynik porównania pośredniego dla przeżycia całkowitego, pazopanib vs interferon, metoda Buchera

Pazopanib			Pazopanib vs interferon*
Źródło	Rodzaj analizy	Wynik	
<b>I linia leczenia – wyniki analizy interim</b>			
GSK 2010	Populacja ITT, log-rank/estymator Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,74 (0,47; 1,15); p = 0,079^	0,93 (0,58; 1,48)
GSK 2010	Populacja ITT, model Coxa, niekorygowany o wartości wyjściowe	0,752 (0,491; 1,153); p = 0,1909**	0,94 (0,60; 1,47)
GSK 2010	Populacja ITT, model Coxa, skorygowany względem charakterystyk wyjściowych	<b>0,524</b> <b>(0,336; 0,817)</b> p = <b>0,0043**</b>	0,66 (0,41; 1,04)
GSK 2010	Chorzy cenzorowani w momencie <i>cross-over</i> , log-rank/estymator Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,66 (0,40; 1,10); p = 0,037**	0,83 (0,49; 1,40)
GSK 2010	Chorzy cenzorowani w momencie <i>cross-over</i> , model Coxa, niekorygowany o wartości wyjściowe	0,683 (0,426; 1,093); p = 0,1123**	0,85 (0,52; 1,40)
GSK 2010	Chorzy cenzorowani w momencie <i>cross-over</i> , model Coxa, skorygowany względem charakterystyk wyjściowych	<b>0,508</b> <b>(0,312; 0,825);</b> p = <b>0,0062**</b>	0,64 (0,38; 1,05)
GSK 2010	Model regresji Coxa z <i>cross-over</i> jako kowariatą zależną od czasu, niekorygowany o wartości wyjściowe	0,684 (0,428; 1,095); p = 0,1137**	0,86 (0,52; 1,40)
GSK 2010	Model regresji Coxa z <i>cross-over</i> jako kowariatą zależną od czasu, skorygowany względem charakterystyk wyjściowych	<b>0,517</b> <b>(0,319; 0,837);</b> p = <b>0,0073**</b>	0,65 (0,39; 1,07)
GSK 2010	Metoda IPCW, model Coxa, skorygowany względem charakterystyk wyjściowych	<b>0,450</b> <b>(0,280; 0,721);</b> p = <b>0,0009**</b>	<b>0,56</b> <b>(0,34; 0,92)</b>
GSK 2010	Metoda RPSFT, model Coxa, nie korygowany o wartości wyjściowe	0,345 (0,086; 1,276)	0,43 (0,11; 1,67)
GSK 2010	Metoda RPSFT, model Coxa, korygowany o wartości wyjściowe	<b>0,206</b> <b>(0,054; 0,593)</b>	<b>0,26</b> <b>(0,08; 0,86)</b>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>I linia leczenia – wyniki analizy końcowej</b>			
Kilonzo 2010	Metoda RPSFT, skorygowana o charakterystyki wyjściowe	0,310 (0,073; 1,715); p = 0,194	0,39 (0,08; 1,89)

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

Kilonzo 2010	Metoda RPSFT ważona, niekorygowana o czynniki wyjściowe	0,501 (0,136; 2,348); p = 0,548	0,63 (0,15; 2,62)
Kilonzo 2010	Podgrupa chorych z brakiem innej terapii niż ta w badaniu po jego zakończeniu, log-rank/Pike niekorygowane o czynniki wyjściowe	<b>0,300</b> <b>(0,150; 0,620);</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>0,38</b> <b>(0,18; 0,77)</b>
Kilonzo 2010	Podgrupa chorych z brakiem innej terapii niż ta w badaniu po jego zakończeniu, wyłączając chorych pozostających wciąż na terapii stosowanej w badaniu, log-rank/Pike, niekorygowane o czynniki wyjściowe	<b>0,380</b> <b>(0,200; 0,720);</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>0,48</b> <b>(0,25; 0,92)</b>
Kilonzo 2010	Chorzy potencjalnie kwalifikujący się do innej terapii niż ta w badaniu po jego zakończeniu, jednak decydujący się takiej terapii nie otrzymywać, log-rank/Pike, niekorygowane o czynniki wyjściowe	<b>0,380</b> <b>(0,170; 0,820);</b> <b>p &lt; 0,001</b>	0,48 (0,21; 1,06)
Kilonzo 2010	Populacja ITT, log-rank/estymator Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	1,01 (0,72; 1,42); p = 0,525	1,26 (0,87; 1,83)
Kilonzo 2010	Populacja ITT, regresja Coxa, niekorygowana o wartości wyjściowe	1,027 (0,728; 1,447); p = 0,8812	1,28 (0,88; 1,86)
Kilonzo 2010	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over lub rozpoczęcia innej terapii przeciwnowotworowej, regresja Coxa niekorygowana o wartości wyjściowe	0,797 (0,493; 1,289); p = 0,3553	1,00 (0,60; 1,65)
Kilonzo 2010	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over lub rozpoczęcia innej terapii przeciwnowotworowej, regresja Coxa skorygowana o wartości wyjściowe	0,640 (0,390; 1,049); p = 0,0769	0,80 (0,48; 1,34)
Kilonzo 2010	Populacja ITT, regresja Coxa, skorygowana o wartości wyjściowe	0,859 (0,602; 1,223); p = 0,3985	1,07 (0,73; 1,57)
Kilonzo 2010	Metoda IPCW, skorygowana o charakterystyki wyjściowe	<b>0,642</b> <b>(0,266; 1,248);</b> <b>p = 0,160</b>	0,80 (0,37; 1,76)
<b>Populacja ogólna – wyniki analizy interim</b>			
GSK 2010	Populacja ITT, log-rank/estymator Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,73 (0,53; 1,00); p = 0,02 <sup>^</sup>	0,91 (0,64; 1,29)
GSK 2010	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over, log-rank/estymator Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,70 (0,48; 1,02); p = 0,018	0,88 (0,58; 1,31)
<b>Populacja ogólna – wyniki analizy końcowej</b>			
Sternberg 2010a	Populacja ITT, log-rank ze stratyfikacją	0,91 (0,71; 1,16); p = 0,224	1,14 (0,86; 1,51)
Sternberg 2010a	Populacja ITT, metoda IPCW	<b>0,504</b> <b>(0,315; 0,762);</b> <b>p = 0,002</b>	0,630 (0,396; 1,002)
Sternberg 2010a	Populacja ITT, metoda RPSFT	0,43 (0,22; 1,39) p = 0,172	0,54 (0,21; 1,37)

\* w porównaniu pośrednim pazopanibu z interferonem wykorzystano wynik metaanalizy HR dla zgonu z badań oceniających interferon wobec placebo: HR = 0,80 (95% CI: 0,69; 0,92);

\*\* wartość p nie korygowana dla analizy *interim*;

<sup>^</sup> wynik nieistotny wg kryteriów analizy *interim*.

W przypadku preferowanej (uznanej za najbardziej wiarygodną) przez NICE wartości HR dla przeżycia całkowitego, wyznaczonej za pomocą metody RPSFT niekorygowanej o czynniki wyjściowe (analiza końcowa dla populacji I linii leczenia), wyniki porównania pośredniego pazopanibu z interferonem wskazywały na podobną skuteczność obu leków: HR = 0,63 (95% CI: 0,15; 2,62), wynik nieistotny statystycznie.

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

W większości przeprowadzonych porównań pośrednich nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pazopanibem a interferonem w przeżyciu całkowitym – hazard względny dla zgonu nie osiągnął poziomu znamienności statystycznej, jednak w kilku przypadkach odnotowano statystycznie istotne wyniki, wskazujące na znamienne wyższą skuteczność pazopanibu (oznaczone w tabeli czcionką **bold**).

### b) Przeżycie wolne od progresji choroby

Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku pazopanibu z interferonem przeprowadzono wykorzystując hazard względny podany w publikacji *Sternberg 2010* oraz wartości przedstawionych w publikacji *GSK 2010*, oraz z metaanalizy danych z badań włączonych do analizy skuteczności interferonu w porównaniu do kontroli.

Tabela 20. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od progresji choroby, pazopanib vs interferon, metoda Buchera

Pazopanib			Pazopanib vs interferon*
Źródło	Rodzaj analizy	Wynik	
<b>I linia leczenia – wyniki analizy końcowej</b>			
<i>Sternberg 2010</i>	Populacja ITT, ocena przez niezależną komisję, na podstawie daty planowanych wizyt	<b>0,40</b> (0,27; 0,60); p < 0,0001	<b>0,57</b> (0,37; 0,88)
<i>GSK 2010</i>	Populacja ITT, ocena przez niezależną komisję, na podstawie daty skanów	<b>0,36</b> (0,24; 0,55); p < 0,0001	<b>0,51</b> (0,33; 0,81)
<i>GSK 2010</i>	Populacja ITT, ocena przez badaczy	<b>0,47</b> (0,33; 0,68); p < 0,0001	0,671 (0,450; 1,001)
<b>Populacja ogólna – wyniki analizy końcowej</b>			
<i>Sternberg 2010</i>	Populacja ITT, ocena przez niezależną komisję, na podstawie daty planowanych wizyt	<b>0,46</b> (0,34; 0,62); p < 0,0001	<b>0,66</b> (0,47; 0,93)
<i>GSK 2010</i>	Populacja ITT, ocena przez niezależną komisję, na podstawie daty skanów	<b>0,42</b> (0,31; 0,57); p < 0,0001	<b>0,60</b> (0,42; 0,85)
<i>GSK 2010</i>	Populacja ITT, ocena przez badaczy	<b>0,44</b> (0,34; 0,57); p < 0,0001	<b>0,63</b> (0,46; 0,86)

Przeżycie wolne od progresji choroby było znamienne dłuższe w przypadku leczenia pazopanibem w porównaniu do interferonu: HR = 0,57 (95% CI: 0,37; 0,88) i wynik ten był istotny statystycznie, podobne wyniki uzyskano gdy w analizie po stronie pazopanibu wykorzystano dane obliczone na podstawie aktualnej daty wykonanych skanów, zamiast daty planowanej wizyty: HR = 0,51 (95% CI: 0,33; 0,81).

### c) Ogólna odpowiedź na leczenie

W celu porównania pazopanibu z interferonem, do porównania pośredniego użyto danych z badania *VEG105192* (dane dla pierwszej linii leczenia) po stronie pazopanibu, oraz danych z metaanalizy obiektywnych odpowiedzi na leczenie w przypadku strony interferonu (*Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01 i Negrier 2007*).

Tabela 21 Wynik porównania pośredniego dla odsetka ogólnych odpowiedzi, pazopanib vs interferon, metoda Buchera

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

Porównanie	Iloraz szans OR	95% przedziały ufności	
		Dolny	Górny
<b>Pazopanib: dane dla populacji w I linii leczenia, publikacja Sternberg 2010</b> <b>Interferon: dane dla I linii leczenia, metaanaliza badań interferon vs kontrola</b>			
Pazopanib vs placebo (bezpośrednie)	11,56	3,47	38,47
Interferon vs placebo (bezpośrednie)	5,27	2,60	10,69
<u>Pazopanib vs interferon (pośrednie)</u>	<u>2,19</u>	<u>0,54</u>	<u>8,85</u>

Pazopanib oraz interferon wykazywały podobną skuteczność: nie stwierdzono istotnych różnic w szansie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie pomiędzy obydwoma grupami.

## 2) Pazopanib vs sunitynib – porównanie pośrednie

### a) Przeżycie całkowite

Przeprowadzając porównanie pośrednie całkowitego przeżycia wśród pacjentów otrzymujących pazopanib w stosunku do tych leczonych sunitynibem, po stronie pazopanibu wykorzystano dane z porównania pośredniego pazopanib vs interferon (opisane powyżej). Po stronie sunitynibu jedynym włączonym badaniem była próba kliniczna *Motzer 2007*, w której grupę kontrolną stanowił interferon. Do porównania pośredniego po stronie tego leku włączono wyniki drugiej analizy pośredniej, opisanej w publikacji *Motzer 2007*, oraz wyniki z ostatecznej analizy (publikacja *Motzer 2009*), zarówno dla wszystkich pacjentów, jak i z cenzorowaniem danych dla chorych, którzy przeszli z grupy interferonu do grupy sunitynibu, a także w podgrupie chorych nie otrzymujących po zakończeniu badania leczenia w nim stosowanego – z uwagi na wykorzystanie różnych metod statystycznych, autorzy publikacji *Motzer 2009* przedstawili łącznie 5 różnych oszacowań hazardów względnych, które uwzględniono w niniejszej analizie.

Tabela 22. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia całkowitego, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera

Pazopanib			Pazopanib vs interferon*	Sunitynib			Pazopanib vs sunitynib
Źródło	Rodzaj analizy	Wynik		Źródło	Rodzaj analizy	Wynik	
<b>I linia leczenia – wyniki analizy interim</b>							
GSK 2010	Populacja ITT, log-rank/estymator P ke'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,74 (0,47; 1,15); p = 0,079 <sup>^</sup>	0,93 (0,58; 1,48)	<i>Motzer 2007</i>	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02 <sup>^</sup>	1,43 (0,79; 2,60)
GSK 2010	Populacja ITT, model Coxa, niekorygowany o wartości wyjściowe	0,752 (0,491; 1,153); p = 0,1909 <sup>**</sup>	0,94 (0,60; 1,47)	<i>Motzer 2007</i>	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02 <sup>^</sup>	1,45 (0,81; 2,58)
GSK 2010	Populacja ITT, model Coxa, skorygowany względem charakterystyk wyjściowych	<b>0,524</b> <b>(0,336;</b> <b>0,817)</b> p = <b>0,0043<sup>**</sup></b>	0,66 (0,41; 1,04)	<i>Motzer 2007</i>	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02 <sup>^</sup>	1,02 (0,56; 1,84)
GSK 2010	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over, log-rank/estymator	0,66 (0,40; 1,10);	0,83 (0,49; 1,40)	<i>Motzer 2007</i>	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94);	1,28 (0,67; 2,42)



leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

	Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	p = 0,037**				p = 0,02^	
GSK 2010	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over, model Coxa, niekorygowany o wartości wyjściowe	0,683 (0,426; 1,093); p = 0,1123**	0,85 (0,52; 1,40)	Motzer 2007	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02^	1,31 (0,71; 2,42)
GSK 2010	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over, model Coxa, skorygowany względem charakterystyk wyjściowych	<b>0,508 (0,312; 0,825);</b> p = <b>0,0062**</b>	0,64 (0,38; 1,05)	Motzer 2007	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02^	0,98 (0,53; 1,84)
GSK 2010	Model regresji Coxa z cross-over jako kowariatą zależną od czasu, niekorygowany o wartości wyjściowe	0,684 (0,428; 1,095); p = 0,1137**	0,86 (0,52; 1,40)	Motzer 2007	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02^	1,32 (0,71; 2,45)
GSK 2010	Model regresji Coxa z cross-over jako kowariatą zależną od czasu, skorygowany względem charakterystyk wyjściowych	<b>0,517 (0,319; 0,837);</b> p = <b>0,0073**</b>	0,65 (0,39; 1,07)	Motzer 2007	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02^	1,00 (0,54; 1,87)
GSK 2010	Metoda IPCW, model Coxa, skorygowany względem charakterystyk wyjściowych	<b>0,450 (0,280; 0,721);</b> p = <b>0,0009**</b>	<b>0,56 (0,34; 0,92)</b>	Motzer 2007	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02^	0,86 (0,46; 1,60)
GSK 2010	Metoda RPSFT, model Coxa, nie korygowany o wartości wyjściowe	0,345 (0,086; 1,276)	0,43 (0,11; 1,67)	Motzer 2007	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02^	0,66 (0,16; 2,71)
GSK 2010	Metoda RPSFT, model Coxa, korygowany o wartości wyjściowe	<b>0,206 (0,054; 0,593)</b>	<b>0,26 (0,08; 0,86)</b>	Motzer 2007	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02^	0,40 (0,12; 1,39)
<b>I linia leczenia – wyniki analizy końcowej</b>							
Kilonzo 2010	Metoda RPSFT, skorygowana o charakterystyki wyjściowe	0,310 (0,073; 1,715); p = 0,194	0,39 (0,08; 1,89)	Motzer 2009	Analiza w podgrupie chorych bez leczenia przeciwnowotworowego stosowanego w badaniu po jego zakończeniu	<b>0,647 (0,483; 0,870);</b> p = <b>0,003</b>	0,60 (0,12; 3,01)
Kilonzo 2010	Metoda RPSFT ważona, niekorygowana o czynniki wyjściowe	0,501 (0,136; 2,348); p = 0,548	0,63 (0,15; 2,62)	Motzer 2009	Analiza w podgrupie chorych bez leczenia przeciwnowotworowego stosowanego w badaniu po jego zakończeniu	<b>0,647 (0,483; 0,870);</b> p = <b>0,003</b>	0,97 (0,23; 4,19)
Kilonzo 2010	Podgrupa chorych z brakiem innej terapii niż ta w badaniu po jego zakończeniu, log-rank/Pike	<b>0,300 (0,150; 0,620);</b> p < <b>0,001</b>	<b>0,38 (0,18; 0,77)</b>	Motzer 2009	Analiza w podgrupie chorych bez leczenia przeciwnowotworowego stosowanego w badaniu	<b>0,647 (0,483; 0,870);</b> p = <b>0,003</b>	0,59 (0,27; 1,29)

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

	niekorygowane o czynniki wyjściowe				po jego zakończeniu		
Kilonzo 2010	Podgrupa chorych z brakiem innej terapii niż ta w badaniu po jego zakończeniu, wyłączając chorych pozostających wciąż na terapii stosowanej w badaniu, log-rank/Pike, niekorygowane o czynniki wyjściowe	<b>0,380</b> <b>(0,200;</b> <b>0,720);</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>0,48</b> <b>(0,25;</b> <b>0,92)</b>	Motzer 2009	Analiza w podgrupie chorych bez leczenia przeciwnowotworowego stosowanego w badaniu po jego zakończeniu	<b>0,647</b> <b>(0,483;</b> <b>0,870);</b> <b>p = 0,003</b>	0,74 (0,36; 1,52)
Kilonzo 2010	Chorzy potencjalnie kwalifikujący się do innej terapii niż ta w badaniu po jego zakończeniu, jednak decydujący się takiej terapii nie otrzymywać, log-rank/Pike, niekorygowane o czynniki wyjściowe	<b>0,380</b> <b>(0,170;</b> <b>0,820);</b> <b>p &lt; 0,001</b>	0,48 (0,21; 1,06)	Motzer 2009	Analiza w podgrupie chorych bez leczenia przeciwnowotworowego stosowanego w badaniu po jego zakończeniu	<b>0,647</b> <b>(0,483;</b> <b>0,870);</b> <b>p = 0,003</b>	0,74 (0,31; 1,76)
Kilonzo 2010	Populacja ITT, log-rank/estymator P ke'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	1,01 (0,72; 1,42); p = 0,525	1,26 (0,87; 1,83)	Motzer 2009	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier bez stratyfikacji	0,821 (0,637; 1,001)	1,53 (0,99; 2,37)
Kilonzo 2010	Populacja ITT, log-rank/estymator P ke'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	1,01 (0,72; 1,42); p = 0,525	1,26 (0,87; 1,83)	Motzer 2009	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier ze stratyfikacją	<b>0,818</b> <b>(0,669;</b> <b>0,999);</b> <b>p = 0,049</b>	1,54 (1,01; 2,35)
Kilonzo 2010	Populacja ITT, regresja Coxa, niekorygowana o wartości wyjściowe	1,027 (0,728; 1,447); p = 0,8812	1,28 (0,88; 1,86)	Motzer 2009	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier bez stratyfikacji	0,821 (0,637; 1,001)	1,56 (1,01; 2,41)
Kilonzo 2010	Populacja ITT, regresja Coxa, niekorygowana o wartości wyjściowe	1,027 (0,728; 1,447); p = 0,8812	1,28 (0,88; 1,86)	Motzer 2009	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier ze stratyfikacją	<b>0,818</b> <b>(0,669;</b> <b>0,999);</b> <b>p = 0,049</b>	1,56 (1,02; 2,39)
Kilonzo 2010	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over lub rozpoczęcia innej terapii przeciwnowotworowej, regresja Coxa niekorygowana o wartości wyjściowe	0,797 (0,493; 1,289); p = 0,3553	1,00 (0,60; 1,65)	Motzer 2009	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over	<b>0,808</b> <b>(0,661;</b> <b>0,987);</b> <b>p = 0,036</b>	1,24 (0,72; 2,13)
Kilonzo 2010	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over lub rozpoczęcia innej terapii przeciwnowotworowej, regresja Coxa skorygowana o wartości wyjściowe	0,640 (0,390; 1,049); p = 0,0769	0,80 (0,48; 1,34)	Motzer 2009	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over	<b>0,808</b> <b>(0,661;</b> <b>0,987);</b> <b>p = 0,036</b>	0,99 (0,57; 1,72)
Kilonzo 2010	Populacja ITT, regresja Coxa, skorygowana o wartości wyjściowe	0,859 (0,602; 1,223); p = 0,3985	1,07 (0,73; 1,57)	Motzer 2009	Populacja ITT, model Coxa skorygowany o czynniki wyjściowe	<b>0,764</b> <b>(0,623;</b> <b>0,936);</b> <b>p = 0,0096</b>	1,40 (0,91; 2,16)
Kilonzo 2010	Metoda IPCW, skorygowana o charakterystyki	<b>0,642</b> <b>(0,266;</b> <b>1,248);</b>	0,80 (0,37; 1,76)	Motzer 2009	Analiza w podgrupie chorych bez leczenia przeciwnowotworowego	<b>0,647</b> <b>(0,483;</b> <b>0,870);</b>	1,24 (0,54; 2,85)

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

	wyjściowe	<b>p = 0,160</b>				po zakończeniu terapii	<b>p = 0,003</b>	
<b>Populacja ogólna – wyniki analizy interim***</b>								
GSK 2010	Populacja ITT, log-rank/estymator P ke'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,73 (0,53; 1,00); p = 0,02 <sup>^</sup>	0,91 (0,64; 1,29)	Motzer 2007	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	<b>0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02</b>	1,40 (0,84; 2,33)	
GSK 2010	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over, log-rank/estymator Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,70 (0,48; 1,02); p = 0,018	0,88 (0,58; 1,31)	Motzer 2007	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	<b>0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02</b>	1,35 (0,78; 2,34)	
<b>Populacja ogólna – wyniki analizy końcowej***</b>								
Sternberg 2010b	Populacja ITT, log-rank ze stratyfikacją	0,91 (0,71; 1,16); p = 0,224	1,14 (0,86; 1,51)	Motzer 2009	Populacja ITT, Kaplan-Meier, log-rank bez stratyfikacji	0,821 (0,637; 1,001)	1,39 (0,97; 1,99)	
Sternberg 2010b	Populacja ITT, log-rank ze stratyfikacją	0,91 (0,71; 1,16); p = 0,224	1,14 (0,86; 1,51)	Motzer 2009	Populacja ITT, Kaplan-Meier, log-rank ze stratyfikacją	<b>0,818 (0,669; 0,999); p = 0,049</b>	1,39 (0,99; 1,97)	
Sternberg 2010a	Populacja ITT, metoda IPCW	<b>0,504 (0,315; 0,762); p = 0,002</b>	0,630 (0,396; 1,002)	Motzer 2009	Analiza w podgrupie chorych bez leczenia przeciwnowotworowego stosowanego w badaniu po jego zakończeniu	<b>0,647 (0,483; 0,870); p = 0,003</b>	0,97 (0,56; 1,69)	
Sternberg 2010a	Populacja ITT, metoda RPSFT	0,43 (0,22; 1,39) p = 0,172	0,54 (0,21; 1,37)	Motzer 2009	Analiza w podgrupie chorych bez leczenia przeciwnowotworowego stosowanego w badaniu po jego zakończeniu	<b>0,647 (0,483; 0,870); p = 0,003</b>	0,83 (0,31; 2,23)	

\* w porównaniu pośrednim pazopanibu z interferonem wykorzystano wynik metaanalizy HR dla zgonu z badań oceniających interferon wobec placebo: HR = 0,80 (95% CI: 0,69; 0,92);

\*\* wartość p nie korygowana dla analizy interim;

\*\*\* dane dla sunitynibu pochodzą z analizy w populacji I linii leczenia;

<sup>^</sup> wynik nieistotny wg kryteriów analizy interim.

W przypadku przeżycia całkowitego wyniki porównania pośredniego uwzględniającego po stronie pazopanibu rekomendowaną przez NICE metodę RPSFT, a w przypadku sunitynibu dane z ostatecznej analizy dla podgrupy chorych nie otrzymujących leczenia po zakończeniu badania wskazywały na podobną skuteczność obu leków: HR = 0,97 (95% CI: 0,23; 4,19) i wynik ten nie był znamieny statystycznie. W przypadku innych wariantów po stronie pazopanibu obserwowano podobne ryzyko wystąpienia zgonu, co po stronie sunitynibu i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy tymi lekami.

#### b) Przeżycie wolne od progresji choroby

W porównaniu pazopanibu z sunitynibem pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby, w przeprowadzonych obliczeniach po stronie pazopanibu wykorzystano dane z porównania pośredniego pazopanib vs interferon (opisanego powyżej), natomiast po stronie sunitynibu wykorzystano hazardy względne obliczone w publikacji Motzer 2007, oraz te podane w przypadku uaktualnionych danych w publikacji Motzer 2009. Wyniki porównania pośredniego, wykonanego dla wybranych wartości HR dla PFS (najbardziej zbliżone dane pod względem zastosowanych metod statystycznych) zamieszczono w tabeli poniżej. Z powodu braku danych po stronie pazopanibu na temat analizy interim dla PFS (w momencie analizy interim badania VEG105192 wykonano ostateczną analizę dla PFS), porównanie pośrednie wykonano tylko dla analizy końcowej.

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

Tabela 23. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od progresji choroby, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera

Pazopanib			Pazopanib vs interferon*	Sunitynib			Pazopanib vs sunitynib
Źródło	Rodzaj analizy	Wynik		Źródło	Rodzaj analizy	Wynik	
<b>I linia leczenia – wyniki analizy interrim</b>							
Brak danych				Motzer 2007	Populacja ITT, ocena przez niezależną komisję, Kaplan-Meier	<b>0,42</b> <b>(0,33; 0,52);</b> <b>p &lt; 0,001</b>	Brak danych
				Motzer 2007	Populacja ITT, ocena przez badaczy, Kaplan-Meier,	<b>0,42</b> <b>(0,33; 0,52)</b>	
<b>I linia leczenia – wyniki analizy końcowej</b>							
Sternberg 2010	Populacja ITT, ocena przez niezależną komisję, na podstawie daty planowanych wizyt	<b>0,40</b> <b>(0,27; 0,60);</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,57</b> <b>(0,37; 0,88)</b>	Motzer 2009	Populacja ITT, Kaplan-Meier, log-rank bez stratyfikacji	<b>0,539</b> <b>(0,451; 0,643);</b> <b>p &lt; 0,001</b>	1,06 (0,66; 1,69)
GSK 2010	Populacja ITT, ocena przez niezależną komisję, na podstawie daty skanów	<b>0,36</b> <b>(0,24; 0,55);</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,51</b> <b>(0,33; 0,81)</b>	Motzer 2009	Populacja ITT, Kaplan-Meier, log-rank bez stratyfikacji	<b>0,539</b> <b>(0,451; 0,643);</b> <b>p &lt; 0,001</b>	0,95 (0,58; 1,53)
GSK 2010	Populacja ITT, ocena przez badaczy	<b>0,47</b> <b>(0,33; 0,68);</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	0,671 (0,450; 1,001)	Motzer 2009	Populacja ITT, Kaplan-Meier, log-rank bez stratyfikacji	<b>0,539</b> <b>(0,451; 0,643);</b> <b>p &lt; 0,001</b>	1,24 (0,80; 1,93)
<b>Populacja ogólna – wyniki analizy końcowej**</b>							
Sternberg 2010	Populacja ITT, ocena przez niezależną komisję, na podstawie daty planowanych wizyt	<b>0,46</b> <b>(0,34; 0,62);</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,66</b> <b>(0,47; 0,93)</b>	Motzer 2009	Populacja ITT, Kaplan-Meier, log-rank bez stratyfikacji	<b>0,539</b> <b>(0,451; 0,643);</b> <b>p &lt; 0,001</b>	1,22 (0,83; 1,80)
GSK 2010	Populacja ITT, ocena przez niezależną komisję, na podstawie daty skanów	<b>0,42</b> <b>(0,31; 0,57);</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,60</b> <b>(0,42; 0,85)</b>	Motzer 2009	Populacja ITT, Kaplan-Meier, log-rank bez stratyfikacji	<b>0,539</b> <b>(0,451; 0,643);</b> <b>p &lt; 0,001</b>	1,11 (0,75; 1,65)
GSK 2010	Populacja ITT, ocena przez badaczy	<b>0,44</b> <b>(0,34; 0,57);</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,63</b> <b>(0,46; 0,86)</b>	Motzer 2009	Populacja ITT, Kaplan-Meier, log-rank bez stratyfikacji	<b>0,539</b> <b>(0,451; 0,643);</b> <b>p &lt; 0,001</b>	1,17 (0,82; 1,67)

\* w porównaniu pośrednim pazopanibu z interferonem wykorzystano wynik metaanalizy HR dla progresji choroby z badań oceniających interferon wobec placebo: HR = 0,70 (95% CI: 0,59; 0,83);

\*\* dane dla sunitynibu pochodzą z analizy końcowej w populacji I linii leczenia.

W przypadku porównania pośredniego pazopanibu z sunitynibem, nie odnotowano istotnych statystycznie wyników w żadnym z przeprowadzonych porównań – obliczone hazardy względne w żadnym przypadku nie osiągnęły granicy istotności statystycznej.

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

### c) Ogólna odpowiedź na leczenie

Do porównania pośredniego pazopanibu oraz sunitynibu wykorzystano dane z porównania pazopanib vs interferon (przedstawione powyżej) po stronie pazopanibu, natomiast po stronie sunitynibu wykorzystano dane z publikacji *Motzer 2007* oraz *Motzer 2009* (obie dotyczyły badania *Motzer 2007*). W przypadku pierwszej publikacji, przedstawiono zarówno dane dotyczące oceny odpowiedzi przeprowadzonej przez niezależną komisję, jak i przez badaczy; w porównaniu pośrednim wykorzystano więc oba warianty.

Tabela 24. Wynik porównania pośredniego dla odsetka ogólnych odpowiedzi, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera

Porównanie	Iloraz szans OR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
<b>Pazopanib: dane z porównania pośredniego pazopanib vs interferon; I linia leczenia</b>			
<b>Sunitynib: dane dla I linii leczenia, publikacja <i>Motzer 2007</i>, ocena przez niezależną komisję</b>			
Pazopan b vs interferon (pośrednie przez placebo)	2,19	0,54	8,85
Sunityn b vs interferon (bezpośrednie)	6,81	4,10	11,33
Pazopanib vs sunityn b (pośrednie)	0,32	0,07	1,42
<b>Pazopanib: dane z porównania pośredniego pazopanib vs interferon; I linia leczenia</b>			
<b>Sunitynib: dane dla I linii leczenia, publikacja <i>Motzer 2007</i>, ocena przez badaczy</b>			
Pazopan b vs interferon (pośrednie przez placebo)	2,19	0,54	8,85
Sunityn b vs interferon (bezpośrednie)	5,96	3,93	9,02
Pazopanib vs sunityn b (pośrednie)	0,37	0,09	1,58
<b>Pazopanib: dane z porównania pośredniego pazopanib vs interferon; I linia leczenia</b>			
<b>Sunitynib: dane dla I linii leczenia, publikacja <i>Motzer 2009</i></b>			
Pazopan b vs interferon (pośrednie przez placebo)	2,19	0,54	8,85
Sunityn b vs interferon (bezpośrednie)	6,66	4,60	9,65
Pazopanib vs sunityn b (pośrednie)	0,33	0,08	1,40

\* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną

Porównanie pośrednie w żadnym z rozpatrywanych przypadków nie wykazało różnic pomiędzy pazopanibem a sunitynibem – iloraz szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w żadnym przypadku nie osiągnął progu istotności statystycznej.

3) [REDACTED]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### ■ pazopanib vs sunitynib, ■ badanie PISCES

[REDACTED]

## II linia leczenia

### 1) Pazopanib vs sorafenib

#### a) Przeżycie całkowite

Do porównania pośredniego pazopanibu z sorafenibem, dane na temat przeżycia całkowitego pochodziły z przeglądu systematycznego GSK 2010, oraz materiałów dostarczonych przez podmiot zamawiający (■), uwzględniono również końcowe wyniki analizy przeżycia całkowitego przedstawione w doniesieniu konferencyjnym Sternberg 2010a. Po stronie sorafenibu wykorzystano dane z badania TARGET. Z uwagi na fakt, że po stronie pazopanibu dane dla II linii leczenia pochodziły z publikacji ■, w przypadku porównań nie uwzględniających tych danych po stronie pazopanibu zestawiono wyniki dla populacji ogólnej z wynikami dla populacji w II linii leczenia po stronie sorafenibu (w badaniu TARGET oceniano tylko chorych w II linii leczenia).

Tabela 25. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia całkowitego, pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera

Pazopanib			Sorafenib			Pazopanib vs sorafenib
Źródło	Rodzaj analizy	Wynik	Źródło	Rodzaj analizy	Wynik	
Wyniki analizy <i>interim</i> **						
■	■	+	■	■	+	+

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

GSK 2010	Populacja ITT, log-rank/estymator Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,73 (0,53; 1,00); p = 0,02*	TARGET	Pierwsza analiza interim (przed cross-over)	0,71 (0,54; 0,94); p = 0,015*	1,03 (0,67; 1,57)
GSK 2010	Populacja ITT, log-rank/estymator Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,73 (0,53; 1,00); p = 0,02*	TARGET	Druga analiza interim (6 miesięcy po cross-over)	0,77 (0,63; 0,95); p = 0,015*	0,95 (0,65; 1,38)
GSK 2010	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over, log-rank/estymator Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,70 (0,48; 1,02); p = 0,018	TARGET	Pierwsza analiza interim (przed cross-over)	0,71 (0,54; 0,94); p = 0,015*	0,99 (0,62; 1,57)
GSK 2010	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over, log-rank/estymator Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,70 (0,48; 1,02); p = 0,018	TARGET	Druga analiza interim (6 miesięcy po cross-over)	0,77 (0,63; 0,95); p = 0,015*	0,91 (0,59; 1,40)
<b>Wyniki analizy końcowej**</b>						
Sternberg 2010a	Populacja ITT, log-rank ze stratyfikacją	0,91 (0,71; 1,16); p = 0,224	TARGET	Główny wyn k analizy końcowej (16 miesięcy po cross-over)	0,88 (0,74; 1,04); p = 0,146	1,03 (0,77; 1,39)
Sternberg 2010a	Populacja ITT, metoda IPCW	<b>0,504</b> <b>(0,315;</b>	TARGET	Chorzy cenzorowani	<b>0,78</b> <b>(0,62; 0,97); p =</b>	0,65 (0,39; 1,06)

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

		<b>0,762); p = 0,002</b>		w momencie cross-over	<b>0,029</b>	
<i>Sternberg 2010a</i>	Populacja ITT, metoda RPSFT	0,43 (0,22; 1,39); p = 0,172	TARGET	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over	<b>0,78 (0,62; 0,97); p = 0,029</b>	0,55 (0,21; 1,42)

\* brak statystycznej istotności zgodnie z kryteriami O'Brien-Fleminga dla analizy *interim*;

\*\* w badaniu TARGET całą populację stanowili chorzy w II linii leczenia, jednak po stronie pazopanibu dane dla takiej populacji pochodziły jedynie [REDACTED], więc zestawiając wyniki analiz końcowej oraz *interim* w przypadku źródeł innych niż ta publikacja, po stronie pazopanibu wykorzystano dane dla populacji ogólnej.

W porównaniu pazopanibu i sorafenibu nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie zgonu – w większości analiz oszacowany hazard względny dla tego zdarzenia był bliski wartości 1, co oznacza podobny wpływ obu leków na przeżycie leczonych chorych. W przypadku, gdy po stronie pazopanibu oraz sorafenibu wykorzystano dane korygowane ze względu na przechodzenie chorych pomiędzy grupą placebo a grupą aktywnego leczenia (po stronie pazopanibu korekcja polegała na użyciu metod IPCW lub RPSFT, natomiast po stronie sorafenibu na cenzorowaniu danych w momencie *cross-over*), hazard względny liczbowo wskazywał na korzyść pazopanibu, choć wyniki nie były znamienne statystycznie.

#### b) Przeżycie bez progresji choroby

Dane na temat przeżycia bez progresji choroby zostały przedstawione w publikacji *Sternberg 2010* (ocena na podstawie daty planowanych wizyt), opisującej porównanie pazopanibu z placebo, w podziale na poszczególne linie leczenia, dlatego do porównania pośredniego z sorafenibem wykorzystano hazard względny w subpopulacji pacjentów leczonych w II linii, co było zgodne z populacją badania TARGET. Ponadto w porównaniu pośrednim wykorzystano również dane z materiałów dostarczonych przez podmiot zamawiający [REDACTED].

Tabela 26. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia bez progresji choroby, pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera

Pazopanib			Sorafenib			Pazopanib vs sorafenib
Źródło	Rodzaj analizy	Wynik	Źródło	Rodzaj analizy	Wynik	
<i>Sternberg 2010</i>	Populacja chorych w II linii leczenia, ocena na podstawie daty planowanych wizyt	<b>0,54 (0,35; 0,84); p &lt; 0,001</b>	TARGET	Populacja chorych w II linii leczenia, ocena przez niezależną komisję	<b>0,44 (0,35; 0,55); p &lt; 0,001</b>	1,23 (0,75; 2,01)
<i>Sternberg 2010</i>	Populacja chorych w II linii leczenia, ocena na podstawie daty planowanych wizyt	<b>0,54 (0,35; 0,84); p &lt; 0,001</b>	TARGET	Populacja chorych w II linii leczenia, ocena przez badaczy	<b>0,51 (0,43; 0,60); p &lt; 0,001</b>	1,06 (0,66; 1,69)
<i>Sternberg 2010</i>	Populacja chorych w II linii leczenia, ocena na podstawie daty planowanych wizyt	<b>0,54 (0,35; 0,84); p &lt; 0,001</b>	<i>Negrier 2010</i>	Populacja chorych w II linii leczenia, podgrupa chorych otrzymujących wcześniej terapię cytokinami	<b>0,54 (0,45; 0,64)</b>	1,00 (0,62; 1,60)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

W wyniku porównania pośredniego nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności pazopanibu w stosunku do sorafenibu – żaden z obliczonych hazardów względnych progresji choroby nie osiągnął znamienności statystycznej.

### c) Ogólna odpowiedź na leczenie

Porównując odsetek ogólnych odpowiedzi w przypadku leczenia pazopanibem oraz sorafenibem, wykorzystano dane dla drugiej linii leczenia, odpowiednio z badania VEG105192 oraz z badania TARGET.

Tabela 27. Wynik porównania pośredniego dla ogólnej odpowiedzi na leczenie, pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera

Porównanie	Iloraz szans OR	95% przedziały ufności	
		Dolny	Górny
<b>Pazopanib: dane dla populacji w II linii leczenia, publikacja Sternberg 2010</b>			
<b>Sorafenib: dane dla II linii leczenia, ocena niezależnej komisji; badanie TARGET</b>			
Pazopanib vs placebo (bezpośrednie)	13,20	3,08	56,59
Sorafenib vs placebo (bezpośrednie)	15,41*	0,88	270,93
Pazopanib vs sorafenib (pośrednie)	<u>0.86</u>	<u>0.03</u>	<u>21.30</u>
<b>Pazopanib: dane dla populacji w II linii leczenia, publikacja Sternberg 2010</b>			
<b>Sorafenib: dane dla II linii leczenia, ocena badaczy; badanie TARGET</b>			
Pazopanib vs placebo (bezpośrednie)	13,20	3,08	56,59
Sorafenib vs placebo (bezpośrednie)	6,00	2,79	12,90
Pazopanib vs sorafenib (pośrednie)	<u>2.20</u>	<u>0.42</u>	<u>11.39</u>
<b>Pazopanib: dane dla populacji w II linii leczenia, publikacja Sternberg 2010</b>			
<b>Sorafenib: dane dla II linii leczenia, pacjenci wcześniej leczeni cytokinami, badanie TARGET (publikacja Negrier 2010)</b>			
Pazopanib vs placebo (bezpośrednie)	13,20	3,08	56,59
Sorafenib vs placebo (bezpośrednie)	4,79	2,20	10,46
Pazopanib vs sorafenib (pośrednie)	<u>2.76</u>	<u>0.53</u>	<u>14.36</u>

\* Ocenę niezależnej komisji przeprowadzono wśród 672 pacjentów. W grupie placebo nie odnotowano odpowiedzi na leczenie, natomiast w grupie pazopanibu odpowiedź wystąpiła u 7 pacjentów.

Porównanie pośrednie nie wykazało różnic w skuteczności pazopanibu w porównaniu do sorafenibu pod względem uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie – szanse uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie były podobne w przypadku obu leków (żaden wynik OR nie był istotny statystycznie).

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego najważniejsze ciężkie działania niepożądane obejmowały: przemijające napady niedokrwienne, udar niedokrwienno-mózgowy, niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia czynności serca, perforacje i przetoki w przewodzie pokarmowym, wydłużenie odstępu QT oraz krwotoki z płuc, z przewodu pokarmowego i do mózgu, przy czym wszystkie te działania niepożądane obserwowano u < 1% leczonych pacjentów. Do najczęstszych działań niepożądanych (występujących u co najmniej 10% pacjentów) dowolnego stopnia należały: biegunka, zmiana koloru włosów, nadciśnienie tętnicze, nudności, uczucie zmęczenia, jądłowstręt, wymioty, zaburzenia smaku, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

## I linia leczenia

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy dla I linii leczenia

Pazopanib vs interferon (porównanie pośrednie)					
Parametr	Badanie	RR	95% przedział ufności		Komentarz
			Dolny	Górny	
Anemia w 3. lub 4. stopniu ciężkości	Ramię pazopan bu: VEG105192 Ramię interferonu: Negrier 2007	0,0286	0,0002	3,6054	Wyn k nieistotny statystycznie
Zmęczenie w 3. lub 4. stopniu ciężkości	Ramię pazopan bu: VEG105192 Ramię interferonu: metaanaliza 5 uwzględnionych badań dla interferonu z korektą Haldane'a (w żadnym z badań nie raportowano tego działania niepożądanego)	0,92	0,11	7,65	
Gorączka w 3. lub 4. stopniu ciężkości	Ramię pazopan bu: VEG105192 Ramię interferonu: Kriegmair 1995 i Negrier 2007	0,050	0,001	4,092	
Neutropenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości	Ramię pazopan bu: VEG105192 Ramię interferonu: Negrier 2007 i Pyrhönen 1999	0,25	0,01	8,56	
Biegunka w 3. lub 4. stopniu ciężkości	Ramię pazopan bu: VEG105192 Ramię interferonu: Negrier 2007	5,56	0,07	455,31	
Nudności w 3. lub 4. stopniu ciężkości	Ramię pazopan bu: VEG105192 Ramię interferonu: Negrier 2007	0,84	0,01	69,03	
Nadciśnienie tętnicze w 3. lub 4. stopniu ciężkości	Ramię pazopan bu: VEG105192 Ramię interferonu: Negrier 2007	2,18	0,05	96,21	
Zespół ręka – stopa w 3. lub 4. stopniu ciężkości	Ramię pazopan bu: VEG105192 Ramię interferonu: metaanaliza 5 uwzględnionych badań dla interferonu z korektą Haldane'a (w żadnym z badań nie raportowano tego działania niepożądanego)	0,52	0,01	37,76	
Astenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości	Ramię pazopan bu: VEG105192 Ramię interferonu: metaanaliza 5 uwzględnionych badań dla interferonu z korektą Haldane'a (w żadnym z badań nie raportowano tego działania niepożądanego)	8,86	0,31	250,01	
Leukopenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości	Ramię pazopan bu: VEG105192 Ramię interferonu: Kriegmair 1995	0,581	0,002	138,456	
Trombocytopenia w 3. lub 4.	Ramię pazopan bu: VEG105192	1,52	0,02	137,40	

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

stopniu ciężkości	Ramię interferonu: <i>Negrier 2007</i>				
Podsumowanie	Nie wykazano znamienych różnic w częstości ogólnej odpowiedzi na leczenie i bezpieczeństwie obu interwencji				
<b>Pazopanib vs sunitynyb (porównanie pośrednie)</b>					
Anemia w 3. lub 4. stopniu ciężkości	Ramię pazopan bu: z porównania pazopanib vs interferon Ramię sunitynybu: <i>Motzer 2009</i>	0,0218	0,0002	3,0168	Wyn k nieistotny statystycznie
Zmęczenie w 3. lub 4. stopniu ciężkości		1,16	0,13	10,07	
Gorączka w 3. lub 4. stopniu ciężkości		0,052	0,001	4,167	
Neutropenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości		0,123	0,004	3,668	
Biegunka w 3. lub 4. stopniu ciężkości		0,68	0,01	61,84	
Nudności w 3. lub 4. stopniu ciężkości		0,184	0,002	17,378	
Nadciśnienie tętnicze w 3. lub 4. stopniu ciężkości		0,202	0,004	10,117	
Zespół ręka – stopa w 3. lub 4. stopniu ciężkości		0,064	0,001	4,440	
Astenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości		4,30	0,14	129,25	
Leukopenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości		0,141	0,001	39,438	
Trombocytopenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości		0,186	0,002	17,362	
Podsumowanie	Tolerancja pazopanibu w badaniach była dobra — działania niepożądane były podobne do obserwowanych po zastosowaniu innych inhibitorów kinaz tyrozynowych i obejmowały przede wszystkim biegunkę i nadciśnienie. Niektóre z typowych działań niepożądanych inh bitorów wielokinazowych (białkomocz, małopłytkowość, niedoczynność tarczycy, zespół dłoniowo-podeszwy) występowały u ≤ 10% (w wyższym stopniu ciężkości — u około 1%) chorych otrzymujących pazopan b				



Tabela 29. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] badanie PISCES

[REDACTED]

## II linia leczenia

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy dla II linii leczenia

Pazopanib vs sorafenib (porównanie pośrednie)					
Parametr	Badanie	RR	95% przedział ufności		Komentarz
			Dolny	Górny	
Jakiegokolwiek działanie niepożądane w 3. lub 4. stopniu ciężkości	VEG105192 Escudier 2009	0,44	0,26	0,74	Wynik znamieny statystycznie  Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego w 3. lub 4. stopniu ciężkości jest o 56 <sup>^</sup> niższe w przypadku pazopanibu w porównaniu z sorafenibem
Zespół ręka – stopa w 3. lub 4. stopniu ciężkości		0,034	0,001	2,218	Wynik nieistotny statystycznie

Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości jest o 56% niższe w przypadku pazopanibu w porównaniu do sorafenibu. Porównanie pośrednie wykazało, że ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego wynosi 0,44 (95% CI: 0,26; 0,74) i wartość ta była znamienna statystycznie.

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono różnic między terapią pazopanibem a sorafenibem pod względem częstości występowania zespołu ręka-stopa w 3. lub 4. stopniu ciężkości.

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W wyniku przeszukania własnego stron internetowych, na których publikowane są informacje dotyczące bezpieczeństwa leków (URPL, EMA i FDA), nie zostały odnalezione dodatkowe komunikaty oraz ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanego leku, które nie zostałyby uwzględnione przez wnioskodawcę.

## 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

### I linia leczenia

Do analizy skuteczności klinicznej sunitynibu z interferonem alfa-2a włączono jedno wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją obejmujące 750 chorych w I linii leczenia – Motzer 2007, opisane w publikacjach Motzer 2007 (która prezentuje wyniki osiągnięte podczas drugiej zaplanowanej analizy interim), oraz Motzer 2009 (ostateczne wyniki analizy przeżycia, oraz uaktualnione wyniki dla pozostałych punktów końcowych). Dodatkowo włączono publikacje Cella 2008 oraz Cella 2010, które dotyczyły oceny jakości życia w tej próbie klinicznej, doniesienie konferencyjne Patil 2010 oraz publikację Patil 2012 prezentującą dodatkową analizę przeżycia bez progresji choroby skorygowanego o występowanie działań niepożądanych (analiza TWIST) oraz doniesienie Negrier 2008, w którym przedstawiono dodatkowe dane (wartości p dla oceny statystycznej różnic w częstości występowania ogólnych odpowiedzi na leczenie) dla publikacji Motzer 2009. Dane na temat efektywności pazopanibu w odniesieniu do interferonu pochodziły z wykonanego wcześniej porównania pośredniego.

W przypadku przeżycia całkowitego wyniki porównania pośredniego uwzględniającego po stronie pazopanibu rekomendowaną przez NICE metodę RPSFT, a w przypadku sunitynibu dane z ostatecznej analizy dla podgrupy chorych nie otrzymujących leczenia po zakończeniu badania) wskazywały na podobną skuteczność obu leków: HR = 0,97 (95% CI: 0,23; 4,19) i wynik ten nie był znamieny statystycznie. W przypadku innych wariantów po stronie pazopanibu obserwowano podobne ryzyko wystąpienia zgonu, co po stronie sunitynibu i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy tymi lekami. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy porównywanymi lekami celowanymi molekularnie w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby, zarówno w analizie opartej na HR wyznaczonym w oparciu o daty planowanych wizyt: HR = 1,06 (95% CI: 0,66; 1,69), jak również daty wykonania skanów: HR = 0,95 (95% CI: 0,58; 1,53), a także w ocenie odpowiedzi na leczenie oraz bezpieczeństwa.

Tolerancja pazopanibu w badaniach była dobra — działania niepożądane były podobne do obserwowanych po zastosowaniu innych inhibitorów kinaz tyrozynowych i obejmowały przede wszystkim biegunkę i nadciśnienie. Niektóre z typowych działań niepożądanych inhibitorów wielokinazowych (białkomocz, małopłytkowość, niedoczynność tarczycy, zespół dłoniowo-podeszwy) występowały u ≤ 10% (w wyższym stopniu ciężkości — u około 1%) chorych otrzymujących pazopanib.

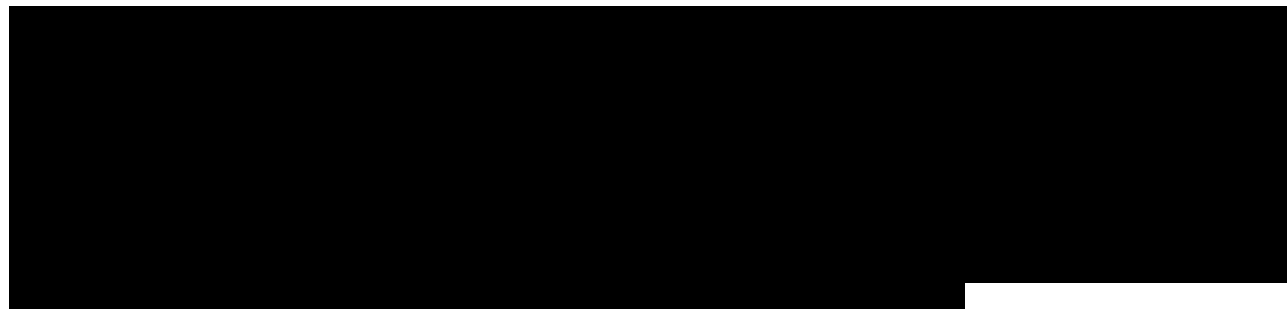
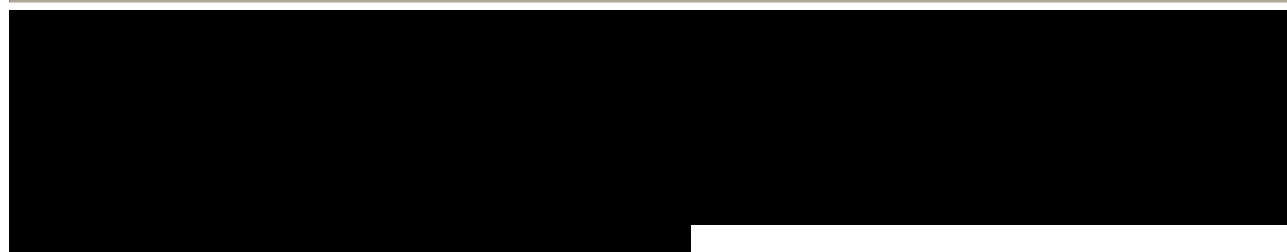
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] badanie PISCES

[REDACTED]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC



## II linia leczenia

Do analizy skuteczności klinicznej sorafenibu w porównaniu do placebo włączono 2 wieloośrodkowe badania kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: TARGET (opisane w publikacjach Bukowski 2007, Escudier 2007, Escudier 2009, Negrier 2010), w którym oceniano efektywność kliniczną sorafenibu u 903 chorych w 2 linii leczenia zaawansowanego raka nerki oraz badanie Ratain 2006 (danych z tego badania nie wykorzystano w porównaniu pośrednim).

Porównanie pośrednie skuteczności klinicznej pazopanibu z sorafenibem nie wykazało znamienych różnic w przeżyciu bez progresji choroby i obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Podobnie, w porównaniu pazopanibu i sorafenibu nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym, choć w przypadku, gdy po stronie pazopanibu oraz sorafenibu wykorzystano dane korygowane ze względu na przechodzenie chorych pomiędzy grupą placebo a grupą aktywnego leczenia (po stronie pazopanibu korekcja polegała na użyciu metod IPCW lub RPSFT, natomiast po stronie sorafenibu na cenzorowaniu danych w momencie cross-over), hazard względny liczbowo wskazywał na korzyść pazopanibu, choć wyniki nie były znamienne statystycznie.

Ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu ciężkości było znamienne niższe w grupie pazopanibu w porównaniu z sorafenibem: 0,44 (95% CI: 0,26; 0,74). Powyższe oznacza, że ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości jest o 56% niższe w przypadku terapii pazopanibem w porównaniu do terapii sorafenibem. Wartość NNT wyniosła 35, co oznacza, że lecząc 35 pacjentów pazopanibem zamiast sorafenibem, unikniemy jednego dodatkowego przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego w stopniu 3. lub 4.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 31. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

			[REDACTED]	[REDACTED]
Benedict 2011 Źródła finansowania: brak informacji w analizie wnioskodawcy		Sunitynib, sorafenib i bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa – IFN-α w przerzutowym raku nerkowokomórkowym	Analiza kosztów-użyteczności. Metoda pomiaru: EQ-5D, jednakże wartości użyteczności nie zostały przedstawione w publikacjach opisujących badania kliniczne	Użyteczność IFN-α: leczenie w I linii: 0,730; sunitynib: leczenie I linii (okres przyjmowania leku): 0,718; sunitynib: leczenie I linii (okres przerwy w otrzymywaniu leku): 0,758, sorafen b: leczenie I linii 0,731; bewacyzumab + IFN-α: leczenie w I linii 0,730; leczenie w II linii 0,6398
Calvo Aller 2011 Źródła finansowania: brak informacji w analizie wnioskodawcy		Sunitynib (w porównaniu z sorafenibem i bewacyzumabem w skojarzeniu z IFN-α) stosowanego w I linii leczenia przerzutowego RCC	Użyteczność kosztów	Użyteczność IFN-α: leczenie w I linii: 0,730; sunitynib: leczenie I linii (okres przyjmowania leku): 0,718; sunitynib: leczenie I linii (okres przerwy w otrzymywaniu leku): 0,758, sorafen b: leczenie I linii 0,731; bewacyzumab + IFN-α: leczenie w I linii 0,730; leczenie w II linii 0,6398
Botteman 2011 Źródła finansowania: brak informacji w analizie wnioskodawcy		Badanie porównujące zastosowanie sunitynibu i IFN-α w leczeniu I linii zaawansowanego RCC	Analiza kosztów-użyteczności. Metoda pomiaru: EQ-5D	Przerzutowy RCC, wartość wyjściowa w momencie rozpoczęcia leczenia I linii 0,76
Casciano 2011 Źródła finansowania: brak informacji w analizie wnioskodawcy		Kwas zoledronowy w porównaniu do sorafenibu stosowanych w terapii pacjentów z mRCC nieodpowiadających na leczenie sunitynibem	Analiza kosztów-użyteczności. W analizie zaadaptowano dane dotyczące użyteczności stanów zdrowotnych pochodzące z analizy PenTAG, jako najbardziej odpowiadające rozważanej populacji	Zaawansowany RCC, leczenie II linii: stabilna choroba (PFS) bez AEs 0,76; stabilna choroba (PFS) z AEs 0,71; PD 0,68
Chabot 2010 Źródła finansowania: brak informacji w analizie wnioskodawcy	Kanadyjski system opieki zdrowotnej	Sunitynib w porównaniu z interferonem w I linii leczenia chorych z mRCC	Analiza ekonomiczna opłacalności, kosztów-efektywności. W analizie kosztów-efektywności wykorzystano wartości użyteczności zaczerpnięte z badań RCT III i II fazy dla sunitynibu jako, odpowiednio, pierwszo- i drugoliniowej terapii mRCC, w których dane dotyczące użyteczności zebrano przy pomocy EQ 5D	Sunityn b: leczenie w I linii (okres przyjmowania leku) 0,72125; sunitynib: leczenie w I linii (okres przerwy w otrzymywaniu leku) 0,75987; IFN-α: leczenie w I linii 0,71530
Chang 2011 Źródła finansowania: brak informacji w analizie wnioskodawcy		I linia leczenia: sunitynib, w przypadku progresji choroby w II linii włączane jest leczenie sorafenibem lub ewerolimusem, a u pacjentów z dalszą progresją choroby stosuje się BSC	Użyteczności dla stanów zdrowotnych. Analiza ekonomiczna oceniająca 9 różnych strategii leczenia oszczędzającego miąższ nerki stosowanych u pacjentów z niewielkim, niedającym symptomów, guzem nerki. Dożywotni horyzont czasowy.	Przerzutowy RCC; sunitynib: leczenie I linii 0,73; sorafen b lub ewerolimus: leczenie II linii 0,7; BSC 0,55

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

			Użyteczności dla stanów zdrowotnych, oszacowano na podstawie danych <i>Medical Expenditure Panel Survey</i>	
Hoyle 2010 Źródła finansowania: brak informacji w analizie wnioskodawcy	Perspektywa brytyjskiego płatnika za usługi zdrowotne	Sorafenib vs BSC stosowany w II linii leczenia zaawansowanego RCC	Analiza kosztów-użyteczności. Metoda pomiaru: Q-5D	Zaawansowany RCC, II linia leczenia: PFS 0,76; PD 0,68
Hoyle 2010a Źródła finansowania: brak informacji w analizie wnioskodawcy	Perspektywa brytyjskiego płatnika publicznego	Temsylolimus w porównaniu do leczenia IFN-α	Oceniająca opłacalność stosowania w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym złe rokującym RCC terapii temsylolimusem w porównaniu do leczenia IFN-α	Zaawansowany złe rokujący RCC, I linia leczenia PFS 0,60; PD 0,45
Paz-Ares 2010 Źródła finansowania: brak informacji w analizie wnioskodawcy	Perspektywa hiszpańskiego płatnika publicznego	Sunitynib vs BSC	Opłacalność stosowania sunitynibu vs BSC w leczeniu pacjentów z mRCC, u których wystąpiła progresja choroby po immunoterapii lub jej nietolerancja. Użyteczności stanów zdrowotnych zebrano, stosując do tego celu kwestionariusz EQ-5D, w 1-28 dnia terapii, w ramach badania II fazy sunitynibu w II linii leczenia mRCC	Zaawansowany RCC, II linia leczenia: sunityn b lub BSC: PFS 0,764; PD 0,698; Użyteczność po progresji 0,731
Purmonen 2008 Źródła finansowania: brak informacji w analizie wnioskodawcy			Metoda pomiaru: EQ-5D	RCC, II linia leczenia: PFS 0,764; PD 0,731
Remák 2008 Źródła finansowania: brak informacji w analizie wnioskodawcy	Stany Zjednoczone	Zastosowanie sunitynibu zamiast IFN-α w pierwszej linii leczenia	Opłacalność zastosowania sunitynibu zamiast IFN-α w pierwszej linii leczenia mRCC. Metoda pomiaru: EQ-5D	IFN-α: leczenie I linii 0,71530; sunitynib: leczenie I linii (okres przyjmowania leku) 0,72125; sunitynib: leczenie I linii (okres przerwy w otrzymywaniu leku) 0,75987; leczenie II linii 0,63090; okres po zakończeniu leczenia II linii 0,55090
Wu 2012 Źródła finansowania: brak informacji w analizie wnioskodawcy	Perspektywa chińskiego systemu zdrowotnego	Pięć strategii leczenia I-liniowego mRCC (IFN-α, IL-2, IL-2 + IFN-α, sunitynibu, bewacyzumab + IFN-α)	Analiza kosztów-użyteczności	Przerzutowy RCC, I linia leczenia: IFN-α, IL-2, IL-2 + IFN-α, sunityn b, bewacyzumab + IFN-α PFS 0,60; PD 0,45
Pitt 2010 Źródła finansowania: brak informacji w analizie wnioskodawcy	Wielka Brytania	Zastosowanie ewerolimusu w leczeniu II linii zaawansowanego lub przerzutowego RCC	Użyteczności dla dwóch stanów zdrowotnych – choroba stabilna i progresja choroby	Zaawansowany RCC, II linia leczenia: ewerolimus + BSC vs BSC: SD 0,76; PD 0,68

Do analizy włączono raport [REDACTED] oraz 12 analiz kosztów-użyteczności (Benedict 2011, Calvo Aller 2011, Botteman 2011, Casciano 2011, Chabot 2010, Chang 2011, Hoyle 2010, Hoyle 2010a, Paz-Ares 2010, Purmonen 2008, Remák 2008, Wu 2012), zawierających oszacowania



leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

użyteczności dla stanów zdrowotnych zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, oraz 1 publikację (Pitt 2010), przedstawiającą krytyczną ocenę analizy ekonomicznej złożonej do oceny przez NICE przez producenta ewerolimusu, w której przytoczono zastosowane wartości użyteczności. Ponadto opisano 7 publikacji (Castellano 2009, Cella 2008, Cella 2010, Cella 2012, Zbrozek 2010, Eimer 2011, Escudier 2009a), przedstawiających badania jakości życia chorych włączonych do badań RCT, zawierające oszacowania w skali użyteczności EQ-5D w podziale na otrzymywane leczenie, oraz publikację Swinburn 2010, w której oceny użyteczności stanów zdrowotnych występujących w mRCC dokonano przy użyciu metody handlowania czasem (TTO, z ang. time trade-off) wśród populacji ogólnej zamieszkującej Wielką Brytanię.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

I linia leczenia: Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności leku Votrient® (pazopanib) w porównaniu z sunitynibem i interferonem alfa w I linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia.

II linia leczenia: Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności leku Votrient® (pazopanib) w porównaniu z sorafenibem oraz leczeniem wyłącznie objawowym w leczeniu pacjentów, u których uprzednio stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC (II linia leczenia), w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej.

##### Technika analityczna

Wykonano przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia. Przyjęto, że do analizy zostaną włączone raporty HTA i analizy ekonomiczne, dotyczące oceny opłacalności stosowania preparatu Votrient® w populacji osób z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, bez stosowania dodatkowych kryteriów włączenia lub wykluczenia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

### Porównywane interwencje

Preparat Votrient® jest dostępny w postaci tabletek powlekanych, zawierających 200 lub 400 mg chlorowodoru pazopanibu. Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE11.

I linia leczenia: Główny komparator to Sunitynib (Sutent®), obecnie jedyny preparat, spośród ukierunkowanych molekularnie leków zarejestrowanych w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, finansowany z budżetu NFZ w ramach programu lekowego w terapii I linii RCC. Kolejnym komparatorem jest Immunoterapia z zastosowaniem interferonu alfa (Roferon-a®, IntronA®, Alfaferon®) – do momentu wprowadzenia programu leczenia sunitynibem standard postępowania w zaawansowanym RCC. Aktualnie wciąż znajdujący zastosowanie w wybranych grupach pacjentów, finansowany systemowo w terapii raka nerki w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii.

II linia leczenia: Sorafenib (Nexavar®) – główny komparator; inhibitor wielokinazowy, aktualnie finansowany z budżetu NFZ w leczeniu II linii RCC w ramach programu lekowego; najlepsze leczenie objawowe - w przypadku nietolerancji sorafenibu lub braku dostępności do terapii sorafenibem.

### Perspektywa

Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), oraz perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent).

### Horyzont czasowy

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości uwzględniono następujące warianty dyskontowania:

- koszty i wyniki zdrowotne: 5%;
- koszty: 5%, wyniki zdrowotne: 0%;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

### Koszty

I linia leczenia: W analizie kosztów leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym wyróżniono następujące kategorie kosztów i zużytych zasobów:

- substancja czynna stosowana w leczeniu zaawansowanego RCC u pacjentów, którzy dotychczas nie byli leczeni (pazopanib, sunitynib lub interferon alfa);
- podanie leków w ramach programu lekowego (pazopanib, sunitynib) lub chemioterapii (interferon alfa);
- diagnostyka i monitorowanie leczenia;

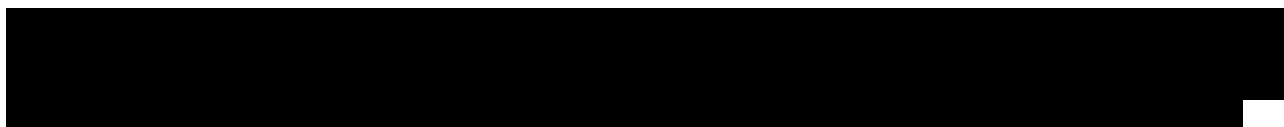
leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

- leczenie działań niepożądanych;
- leczenie objawowe – opieka paliatywna (hospicjum domowe, hospicjum stacjonarne, oddział medycyny paliatywnej, poradnia medycyny paliatywnej).

II linia leczenia: W analizie kosztów leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym wyróżniono następujące kategorie kosztów i zużytych zasobów:

- substancja czynna stosowana w leczeniu zaawansowanego RCC u pacjentów otrzymujących uprzednio immunoterapię cytokinami (pazopanib lub sorafenib);
- podanie leków w ramach programu (pazopanib, sorafenib);
- diagnostyka i monitorowanie leczenia w programie;
- leczenie działań niepożądanych;
- leczenie objawowe – opieka paliatywna (hospicjum domowe, hospicjum stacjonarne, oddział medycyny paliatywnej, poradnia medycyny paliatywnej).

### Model

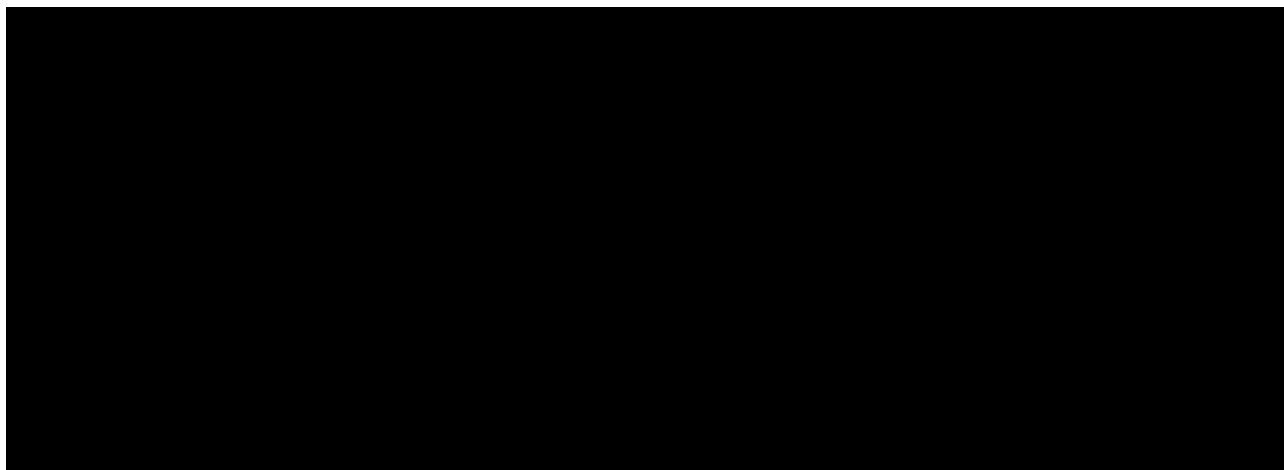


W modelu wyróżniono trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne:

- okres wolny od progresji choroby (PFS, progression-free survival);
- okres po wystąpieniu progresji choroby (PPS, post-progression survival);
- zgon.

Schemat modelu:

**Rysunek 1.** Schemat klasycznego, trójstanowego modelu progresji zaawansowanej choroby nowotworowej



Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono z zastosowaniem testowania wyników przy użyciu skrajnych i zerowych wartości oraz analizy kodu programu. W celu wykonania walidacji konwergencji wykonano wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych oceniających efektywność kosztów pazopanibu w leczeniu zaawansowanego RCC.

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

**I linia leczenia**

Tabela 32. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy I linia leczenia

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC



#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	[REDACTED]	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

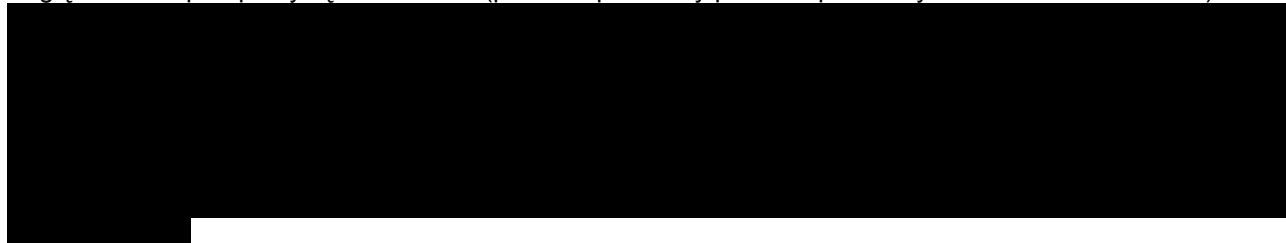
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Analizę wrażliwości przeprowadzono oddzielnie dla poszczególnych wariantów analizy podstawowej, tj. ze względu na perspektywę kosztów (płatnik publiczny/płatnik publiczny i świadczeniobiorca) oraz



Agencja przeprowadziła walidację zewnętrzną modelu poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu. Wartości wejściowe kalkulatora zgadzają się z wartościami znajdującymi się w analizie wnioskodawcy, jak również wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami. Kluczowe założenia przyjęte w modelu wnioskodawcy są prawidłowe.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

###### I linia leczenia

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[redacted]	[redacted]	I
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	I
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	I
[redacted]	[redacted]	I

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

---

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości oddzielnie dla poszczególnych wariantów analizy podstawowej, tj., ze względu na perspektywę kosztów (płatnik publiczny/płatnik publiczny i świadczeniobiorca) [REDACTED]

##### I linia leczenia

[REDACTED]

##### II linia leczenia

[REDACTED]











leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[redacted]

[redacted]

[redacted]	+	+	+	[redacted]			
				+	+	+	+
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	+	+	+	[redacted]			
				+	+	+	+
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Agencja Oceny Technologii Medycznych nie wykonała obliczeń własnych.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Preparat Votrient® wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. [REDACTED]

[REDACTED]

Populację rozważaną w I linii leczenia stanowią pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, nie otrzymujący wcześniej leczenia systemowego. Głównym komparatorem dla pazopanibu jest sunitynib (Sutent®), kolejny to immunoterapia z zastosowaniem interferonu alfa (Roferon-a®, IntronA®, Alfaferon®).

Populację rozważaną w II linii leczenia stanowią pacjenci z zaawansowanym rakiem, uprzednio poddani immunoterapii opartej na cytokinach (leczenie drugiej linii RCC). Komparatorami są: sorafenib (Nexavar®) oraz najlepsze leczenie objawowe.

Oceny porównawcze pazopanibu z odpowiednimi komparatorami przeprowadzono metodą analizy kosztów-żyteczności, kosztów-efektywności, minimalizacji kosztów oraz kosztów-konsekwencji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

I linia leczenia: Analiza wpływu na budżet płatnika została wykonana w celu oceny wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem leku Votrient® (pazopanib) w ramach programu leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów nieleczonych wcześniej systemowo (I linia leczenia RCC).

II linia leczenia: Analiza wpływu na budżet płatnika została wykonana w celu oceny wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem leku Votrient® (pazopanib) w ramach programu leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów otrzymujących uprzednio immunoterapię z zastosowaniem cytokin (II linia leczenia).

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Liczebność populacji docelowej chorych z zaawansowanym rakiem nerki, kwalifikowanych do leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych w ramach terapii pierwszej linii oraz drugiej linii RCC po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami, oszacowano na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych.

Przeprowadzono wyszukiwanie informacji w bazie danych: Medline przez Pubmed, bazę wydawnictwa Termedia oraz zasoby sieci Internet. [REDACTED]

#### Perspektywa

Biorąc pod uwagę zakładany sposób finansowania preparatu Votrient® (program lekowy Narodowego Funduszu Zdrowia), analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika w ramach realizacji świadczeń finansowanych ze środków publicznych związanych z leczeniem pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.

#### Horyzont czasowy

#### Kluczowe założenia

Żałożono, że w przypadku wydania decyzji o objęciu leku Votrient® refundacją ze środków publicznych, zostanie utworzona nowa grupa limitowa obejmująca pazopanib.

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

## Koszty

### I linia leczenia

- substancja czynna stosowana w leczeniu zaawansowanego RCC u pacjentów, którzy dotychczas nie byli leczeni (pazopanib lub sunitynib);
- podanie leków;
- diagnostyka i monitorowanie leczenia;
- leczenie działań niepożądanych;
- opieka paliatywna i hospicyjna.

### II linia leczenia

- substancja czynna stosowana w leczeniu zaawansowanego RCC u pacjentów otrzymujących uprzednio immunoterapię cytokinami (pazopanib lub sorafenib);
- podanie leków;
- diagnostyka i monitorowanie leczenia;
- leczenie działań niepożądanych;
- opieka paliatywna i hospicyjna.

**Ograniczenia według wnioskodawcy:** nie podano.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 57. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	



leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych NFZ dot. wiekości sprzedaży innych leków w danym wskazaniu wynika, iż w związku z brakiem informacji o lekach stosowanych w I oraz II linii leczenia, nie można jednoznacznie stwierdzić iż założenia i twierdzenia w analizie wnioskodawcy są prawidłowe bądź też błędne.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie stosowana</b>	

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	[REDACTED]

Przedstawiane poniżej oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na wynikach oszacowania liczebności pacjentów.

**I linia leczenia**

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

II linia leczenia

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			

[redacted]

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[REDACTED]

Tabela 66. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzano obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Analiza wpływu na budżet płatnika została wykonana w celu oceny wydatków NFZ związanych z finansowaniem leku **Votrient®** (pazopanib) w ramach programu leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów nieleczonych wcześniej systemowo (I linia leczenia RCC) oraz u pacjentów otrzymujących uprzednio immunoterapię z zastosowaniem cytokin (II linia leczenia).

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizy przekazane przez Podmiot Odpowiedzialny zostały wykonane prawidłowo.

[REDACTED]

[REDACTED]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspertki kliniczni nie zgłosili uwag do zapisów proponowanego programu lekowego.

[REDACTED]

[REDACTED]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 67. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2011, Wielka Brytania  Data ponownego rozpatrzenia: grudzień 2013	Pazopanib w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego	Przeszukiwanie danych klinicznych i danych dotyczących efektywności kosztowej pazopanibu, rekomendacja wydana w procedurze oceny pojedynczej technologii	Pazopanib - rekomendowany w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, którzy nie byli wcześniej poddani terapii, którzy otrzymują 0 lub 1 punkt w skali ECOG (European Cooperative Oncology Group) oraz gdy wytwórca zapewnia pazopanib z 12,5% zniżki na liście cen oraz zapewnia potencjalny rabat w przyszłości związany z wynikami badania head-to-head COMPARZ (badanie head-to-head będące w toku, porównanie pazopanibu z sunitynibem, którego wyniki będą raportowane w czerwcu 2012), jak uzgodniono na zasadach włączania pacjentów i potwierdzenia kiedy będą dostępne wyniki badania COMPARZ.  Pacjenci chorzy na zaawansowanego przerzutowego raka nerkowokomórkowego dotychczas leczeni pazopanibem, którzy nie spełniają wyżej wymienionych kryteriów powinni mieć możliwość kontynuowania terapii do czasu aż uznają za zasadne, wraz z lekarzem, przerwanie terapii.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2010	Przewodnik praktyki klinicznej z leczenia raka nerki	Zestawienie dowodów i przedstawienie konsensusu ekspertów klinicznych	NCCN rekomenduje stosowanie pazopanibu w leczeniu I (kategoria 1 w histologii <i>clear cell</i> i 3 kategoria w przypadku histologii <i>non clear cell</i> ) i II linii (kategoria 1 po leczeniu cytokinami i kategoria 3 po leczeniu innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej) raka nerkowokomórkowego  <i>1 kategoria - zgodnie z zatwierdzeniem FD, oparta o dowody o wysokiej wiarygodności</i> <i>2A kategoria – oparta o dowody o mniejszej wiarygodności przy jednoczesnym bezsprzecznym konsensusie NCCN, iż interwencja jest odpowiednia</i> <i>2B – oparta o dowody o mniejszej wiarygodności przy jednoczesnym konsensusie NCCN, iż interwencja jest odpowiednia</i> <i>3 – oparta o dowody o niezaklasyfikowanym poziomie wiarygodności ze znaczącą różnicą zdań czy interwencja jest odpowiednia</i>
European Association of Urology, 2010, Europa	Wytyczne dotyczące raka nerkowokomórkowego	Opracowanie przygotowane na podstawie przeglądu literatury	Pazopanib jest rekomendowany w I linii leczenia u pacjentów z niskim ryzykiem lub średnim ryzykiem mRCC, poziom rekomendacji: A oraz w II linii leczenia po niepowodzeniu terapii cytokinami poziom rekomendacji: A
Alberta Health Service, 2012, Kanada	Wytyczne praktyki klinicznej w raku nerkowokomórkowym	Opracowany na podstawie przeglądu literatury	Pazopanib jest rekomendowany w I linii leczenia
Canadian Kidney Cancer Forum Consensus Update 2011	Leczenie raka nerki	Konsensus Canadian Kidney Forum 2011	Pazopanib jest rekomendowany w terapii raka nerkowokomórkowego z I (dobre lub średnie rokowanie) i II linii leczenia (po niepowodzeniu terapii cytokinami)
European Society for Medical Oncology (ESMO), 2010	Wytyczne ESMO dla praktyki klinicznej, diagnozowana, leczenia raka nerkowokomórkowego	Przegląd literatury	Pazopanib jest rekomendowany w leczeniu I (dobre i średnie rokowanie) i II linii leczenia raka nerkowokomórkowego (po niepowodzeniu leczenia cytokinami)

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 68. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
----------------------	------------------------	---------------------------------

## leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

PBAC, Australia 2012	Finansowanie Votrientu (pazopanib) 200 mg i 400 mg, tabletki	<p><u>Zalecenia:</u> Wpisanie na listy pazopanibu jako jedyną terapię dotowaną przez PBS w leczeniu niektórych pacjentów z rakiem nerki.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rekomendacja wydana na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z sunitynibem, jednocześnie zauważono, że niektóre wcześniejsze uwagi dotyczące do sunitynibu, nie odnoszą się do pazopanibu. PBAC poinformował, że odpowiednie dawki względności w tym kontekście to 1 do 24 mg sunitynibu do 24 mg pazopan bu.</p> <p>PBAC zalecił, aby PBS wykluczył możliwość sekwencyjnego stosowania sunitynibu i pazopanibu dotowanego przez PBS, z wyjątkiem nietolerancji.</p>
PHARMAC, Nowa Zelandia 2012	Porozumienie finansowania dwóch nowych celowanych leków na raka lapatynibu (Tykerb) i pazopanibu (Votrient)	<p><u>Zalecenia:</u> Pharmac finansuje dwa nowe leki ukierunkowane na raka w następstwie umowy z GlaxoSmithKline.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Te dwa nowe podawane doustnie leki są przeznaczone są do leczenia nowotworów zwłaszcza komórek docelowych. Lapatynib stosowany jest u pacjentów z zaawansowanym, HER2-dodatnim rakiem piersi, a pazopanib u chorych z zaawansowanym rakiem nerki. Oba będą finansowane jako alternatywy dla obecnie finansowanych możliwości leczenia - trastuzumabu (Herceptin) dla chorych z zaawansowanym HER 2-dodatnim rakiem piersi i sunitynibu (Sutent) dla pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki</p>
PHARMAC, Nowa Zelandia 2012	Zatwierdzenie wniosku do finansowania pazopanibu	<p><u>Zalecenia:</u> Podsumowując, w wyniku decyzji od 1 kwietnia 2012 nowe metody leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki i HER 2-dodatni rak piersi z przerzutami będą finansowane.</p> <p>Votrient 200 mg i 400 mg, tabletki powlekane, zostaną wprowadzone na listę w Sekcji B oraz w części II sekcji H Pharmaceutical Schedule od dnia 1 kwietnia 2012 r.</p>
PTAC, Nowa Zelandia 2011	Pazopanib (Votrient) dla zaawansowanego i / lub przerzutowego raka nerki	<p><u>Zalecenia:</u> Komitet zalecił odroczenie wniosku w oczekiwaniu na fazę III, kiedy porównawcze dowody będą dostępne.</p> <p>Komitet zaleca ponadto, że wniosek zostanie przekazany do Podkomisji Leczenia Raka do rozpatrzenia i uzyskania konkretnych porad w sprawie adekwatności odnośnie stosowności użycia w II linii leczenia inhibitorów kinazy tyrozynowej u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerki (RCC).</p>
PTAC, Nowa Zelandia 2011	Pazopanib w leczeniu zaawansowanego /przerzutowego raka nerki	<p><u>Zalecenia:</u> Podkomisja zaleciła, że pazopanib powinien znaleźć się na liście Pharmaceutical Schedule jako alternatywa dla sunitynibu pod tymi samymi kryteriami Special Authority jak sunitynib tylko wtedy, gdy koszt jest neutralny dla sektora ochrony zdrowia. Podkomisja dalej rekomendowała, że pazopanib nie powinien być finansowany jako druga linia leczenia po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i odwrotnie.</p> <p>Podkomisja rekomendowała ponadto, że jeśli neutralny koszt umieszczenia na liście nie jest możliwy do osiągnięcia, pazopan b powinien znaleźć się na liście Pharmaceutical Schedule dla pacjentów, których leczenie sunitynibem zostało ograniczone, z powodu wystąpienia erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPE) i u których choroba nie postępuje, podczas gdy na sunitynib członkowie dali temu zaleceniu niski priorytet.</p>
NICE, Wierka Brytania 2011	Pazopanib w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki	<p><u>Zalecenia:</u> Pazopanib jest zalecany jako opcja w leczeniu pierwszego rzutu osób z zaawansowanym rakiem nerki: którzy nie otrzymywali uprzednio leczenia cytokinami i mają Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), stan sprawności 0 lub 1 i jeśli producent pazopanibu zapewni 12,5% rabat, a także możliwość przyszłego obniżenia ceny związanego z wynikami badania head-to-head COMPARZ, jak uzgodniono na zasadach systemu dostępu pacjenta i zostaną potwierdzone, gdy dane COMPARZ zostaną dostępne .</p> <p>Używając statusu stanu sprawności ECOG, pracownicy służby zdrowia powinni wziąć pod uwagę wszelkie niezdolności fizyczne, sensoryczne lub trudności w uczeniu się, lub trudności komunikacyjne, które mogą mieć wpływ na stan sprawności ECOG i wprowadzić korekty, które uznają za zasadne.</p> <p>Pacjenci, którzy są obecnie leczeni pazopanibem w zaawansowanym rakiem nerki z przerzutami, ale którzy nie spełniają kryteriów w punkcie 1.1 powinni mieć możliwość kontynuowania terapii dopóki oni i ich lekarze uznają za stosowne zatrzymanie terapii.</p>
SMC, Wierka Brytania 2011	Finansowanie Pazopanibu 200mg, 400mg – tabletki powlekane (Votrient®)	<p><u>Zalecenia:</u> Pazopanib (Votrient ®) jest dopuszczony do stosowania w ograniczonym zakresie w NHS Szkocji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Pazopanib był lepszy od placebo w zakresie głównego punktu końcowego - czasu przeżycia bez progresji w całej populacji oraz w leczeniu uprzednio nieleczonych i leczonych wcześniej cytokinami podgrup. Pośrednie porównanie wykazało, że pazopan b miał podobną skuteczność</p>



leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

			do głównego komparatora.
HAS, 2011	Francja	Finansowanie Votrientu (pazopanib) 200 mg i 400 mg, tabletki	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości nie zaleca włączenia na listę leków refundowanych przez National Health Insurance lub na listę leków dopuszczonych do użytku szpitalnego oraz różnych usług publicznych.

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 69. Rekomendacje kliniczne dotyczące pazopanibu we wskazaniu leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Pozytywna		Pozytywna z ograniczeniami		Negatywne		Uwagi
			I linia	II linia	I linia	II linia	I linia	II linia	
Rekomendacje kliniczne	Wielka Brytania	NICE, 2011			+				Brak uwag
	USA	NCCN, 2010	+	+					Brak uwag
	Europa	EUA, 2010	+	+					Brak uwag
	Kanada	AHS, 2012	+						Brak uwag
	Kanada	Canadian KCF, 2011	+	+					Brak uwag
	Europa	ESMO, 2010	+	+					Brak uwag

Tabela 70 . Rekomendacje refundacyjne dotyczące pazopanibu we wskazaniu leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC – podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC, 2012	+			
	Nowa Zelandia	PHARMAC, 2012	+			
	Nowa Zelandia	PHARMAC, 2012	+			
	Nowa Zelandia	PTAC, 2011			-	Odroczenie wniosku do czasu otrzymania wyników porównawczego badania fazy III
	Nowa Zelandia	PTAC, 2011		+		Rekomendacja pozytywna w przypadku neutralnego kosztu.
	Wielka Brytania	NICE, 2011		+		Rekomendacja pozytywna w przypadku otrzymania ustalonego rabatu od podmiotu odpowiedzialnego.
	Wielka Brytania	SMC, 2011	+			
	Francja	HAS, 2011			-	

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 71. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (Votrient 200 mg x 30)

VOTRIENT 200MG X 30				
Państwo	Poziom refundacyjny	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	
Austria	Brak <sup>~</sup>	Refundacja możliwa po wyjątkowej akceptacji leczenia przez lekarza prowadzącego. Opłata za receptę: 5,15 €	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Belgia	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Bułgaria	Brak <sup>~</sup>	Brak <sup>-</sup>	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Cypr	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Czechy	100%	zgoda na refundację udzielana na 12 miesięcy, po tym czasie trzeba wystąpić o kontynuującą refundacji (leczenie tylko w specjalistycznych ośrodkach).	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Dania	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Estonia	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Finlandia	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Francja	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Grecja	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Hiszpania	100%	Brak <sup>-</sup>	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Holandia	100%	tylko dla ubezpieczonych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerki.	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Irlandia	100%	Brak <sup>-</sup>	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Islandia	100%	Brak <sup>-</sup>	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Litwa	100%	tylko jako pierwsza linia leczenia	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Luksemburg	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Liechtenstein	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Łotwa	Brak <sup>~</sup>	Możliwa indywidualna refundacja (maksymalnie 10 000 LVL lub 14 000 EUR/rok) w ramach specjalnych umów na dostawę.	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Malta	Brak <sup>~</sup>	Brak <sup>-</sup>	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Niemcy	100%	Brak <sup>-</sup>	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Norwegia	62%	Brak <sup>-</sup>	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Portugalia	100%	Brak <sup>-</sup>	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Rumunia	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Słowacja	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Słowenia	100%	zgodnie z ChPL	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Szwajcaria	90%	Refundacja leczenia zgodnego ze wskazaniami.	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Szwecja	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Węgry	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Wielka Brytania	100%	W Wlk. Brytanii lek dopuszczony do obrotu jest automatycznie refundowany, jednak jego stosowanie jest uzależnione od rekomendacji NICE i SMC, których lekarze są zobowiązani przestrzegać.	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Włochy	100%	Rejestr pacjentów. Zapłata za skuteczną terapię.	Tak	Szczegóły w załączniku

### UWAGI DODATKOWE

<sup>~</sup> Nie posiadam informacji o refundacji leku, zgodnie z informacjami przekazanymi przez spółki z grupy GSK

<sup>^</sup> Nie posiadam informacji o zawartych instrumentach dzielenia ryzyka, zgodnie z informacjami przekazanymi przez spółki z grupy GSK

<sup>-</sup> Nie posiadam informacji o warunkach i ograniczeniach refundacji, zgodnie z informacjami przekazanymi przez spółki z grupy GSK

Tabela 72 Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (Votrient 200 mg x 90)

VOTRIENT 200MG X 90				
Państwo	Poziom refundacyjny	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	
Austria	Brak <sup>~</sup>	Brak <sup>-</sup>	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Belgia	100%	Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego i/lub przerzutowego raka nerki (stadium IV) u	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

		pacjentów leczonych wcześniej cytokinami.		
Bulgaria	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Cypr	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
<b>Czechy</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>
Dania	100%	Brak~	Brak^	Brak^
<b>Estonia</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>
Finlandia	42%	Brak~	Brak^	Brak^
Francja	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Grecja	100%	Brak~	Brak^	Brak^
Hiszpania	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Holandia	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Irlandia	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Islandia	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
<b>Litwa</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>
Luksemburg	100%	refundacja w ramach JGP	Brak^	Brak^
Liechtenstein	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
<b>Łotwa</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>
Malta	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Niemcy	100%	Brak~	Brak^	Brak^
Norwegia	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Portugalia	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Rumunia	Brak~	Brak~	Brak^	Brak^
<b>Słowacja</b>	<b>100%</b>	<b>Refundacja zgodnie z ChPL. Wymagana wcześniej zgodą lekarza z funduszu ubezpieczenia zdrowotnego.</b>	<b>Brak^</b>	<b>Brak^</b>
Słowenia	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Szwajcaria	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Szwecja	100%	Brak~	Brak^	Brak^
<b>Węgry</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>
Wielka Brytania	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Włochy	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży

UWAGI DODATKOWE

~ Nie posiadam informacji o refundacji leku, zgodnie z informacjami przekazanymi przez spółki z grupy GSK

^ Nie posiadam informacji o zawartych instrumentach dzielenia ryzyka, zgodnie z informacjami przekazanymi przez spółki z grupy GSK

~ Nie posiadam informacji o warunkach i ograniczeniach refundacji, zgodnie z informacjami przekazanymi przez spółki z grupy GSK

Tabela 73 Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (Votrient 400 mg x 30)

VOTRIENT 400MG X 30				
Państwo	Poziom refundacyjny	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	
Austria	Brak~	Refundacja możliwa po wyjątkowej akceptacji leczenia przez lekarza prowadzącego. Opłata za receptę: 5,15 €	Brak^	Brak^
Belgia	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Bulgaria	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Cypr	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
<b>Czechy</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>
Dania	100%	Brak~	Brak^	Brak^
<b>Estonia</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>
Finlandia	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Francja	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Grecja	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Hiszpania	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Holandia	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Irlandia	100%	Brak~	Brak^	Brak^
Islandia	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
<b>Litwa</b>	<b>100%</b>	<b>tylko terapia pierwszego rzutu</b>	<b>Brak^</b>	<b>Brak^</b>
Luksemburg	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Liechtenstein	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
<b>Łotwa</b>	<b>Brak~</b>	<b>Możliwa indywidualna refundacja (maksymalnie 10 000 LVL lub 14 000 EUR/rok) w ramach specjalnych umów na dostawy.</b>	<b>Brak^</b>	<b>Brak^</b>
Malta	Brak~	Brak~	Brak^	Brak^
Niemcy	100%	Brak~	Brak^	Brak^
Norwegia	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Portugalia	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Rumunia	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

Słowacja	100%	Refundacja zgodnie z ChPL. Wymagana wcześniejsza zgoda lekarza z funduszu ubezpieczenia zdrowotnego.	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Słowenia	100%	Brak~	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Szwajcaria	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Szwecja	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
<b>Węgry</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>
Wielka Brytania	100%	W Wlk. Brytanii lek dopuszczony do obrotu jest automatycznie refundowany, jednak jego stosowanie jest uzależnione od rekomendacji NICE i SMC, których lekarze są zobowiązani przestrzegać.	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Włochy	100%	Rejestr pacjentów. Zapłata za skuteczną terapię.	Tak	Szczegóły w załączniku

UWAGI DODATKOWE

~ Nie posiadam informacji o refundacji leku, zgodnie z informacjami przekazanymi przez spółki z grupy GSK

<sup>^</sup> Nie posiadam informacji o zawartych instrumentach dzielenia ryzyka, zgodnie z informacjami przekazanymi przez spółki z grupy GSK

~ Nie posiadam informacji o warunkach i ograniczeniach refundacji, zgodnie z informacjami przekazanymi przez spółki z grupy GSK

Tabela 74 Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (Votrient 400 mg x 60)

VOTRIENT 400MG X 60				
Państwo	Poziom refundacyjny	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	
Austria	Brak <sup>~</sup>	Brak~	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Belgia	100%	Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego i/lub przerzutowego raka nerki (stadium IV) u pacjentów leczonych wcześniej cytokinami.	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Bułgaria	Brak <sup>~</sup>	Brak~	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Cypr	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
<b>Czechy</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>
Dania	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
<b>Estonia</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>
Finlandia	42%	Brak~	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Francja	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Grecja	100%	Brak~	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Hiszpania	100%	Brak~	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Holandia	100%	tylko dla ubezpieczonych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerki.	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Irlandia	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Islandia	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
<b>Litwa</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>
Luksemburg	100%	refundacja w ramach JGP	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Liechtenstein	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
<b>Łotwa</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>
Malta	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Niemcy	100%	Brak~	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Norwegia	62%	Brak~	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Portugalia	100%	Brak~	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Rumunia	Brak <sup>~</sup>	Brak~	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
<b>Słowacja</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>
Słowenia	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Szwajcaria	90%	Refundacja leczenia zgodnego ze wskazaniami.	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
Szwecja	100%	Brak~	Brak <sup>^</sup>	Brak <sup>^</sup>
<b>Węgry</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>	<b>brak w sprzedaży</b>
Wielka Brytania	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży
Włochy	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży	brak w sprzedaży

UWAGI DODATKOWE

~ Nie posiadam informacji o refundacji leku, zgodnie z informacjami przekazanymi przez spółki z grupy GSK

<sup>^</sup> Nie posiadam informacji o zawartych instrumentach dzielenia ryzyka, zgodnie z informacjami przekazanymi przez spółki z grupy GSK

~ Nie posiadam informacji o warunkach i ograniczeniach refundacji, zgodnie z informacjami przekazanymi przez spółki z grupy GS

### Votrient 200 mg x 30

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Votrient 200mg x 30 jest finansowany w 15 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany z 100% refundacją. W 7 krajach finansowanie Votrientu 200mg x 30 jest ograniczone. W Austrii refundacja jest możliwa po wyjątkowej akceptacji leczenia przez lekarza prowadzącego, w Czechach zgoda na refundację jest

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

udzielana początkowo tylko na 12 miesięcy, a leczenie odbywa się tylko w specjalistycznych ośrodkach, w Holandii refundacja leku jest możliwa tylko dla ubezpieczonych pacjentów z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerki, na Łotwie możliwa jest indywidualna refundacja w ramach specjalnych umów na dostawy, we Włoszech prowadzony jest rejestr pacjentów, a refundacja ma miejsce w przypadku skutecznej terapii, W Wielkiej Brytanii zastosowanie uzależnione jest od rekomendacji NICE i SMC, w Słowenii refundacja odbywa się zgodnie z ChPL a w Szwajcarii zgodnie ze wskazaniami. W zdecydowanej większości rozpatrywanych krajów nie stosuje się instrumentów dzielenia ryzyka (brak takich informacji), stosuje się je jedynie we Włoszech. W 13 analizowanych krajach nie prowadzi się sprzedaży Votrientu 200mg x 30.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 3 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita<sup>7</sup> (w tabeli oznaczone czcionką **bold**). We wspomnianych krajach lek jest finansowany z 100% refundacją (Czechy i Litwa – tylko pierwsza linia leczenia) lub na warunkach ustalonych indywidualnie (Łotwa). Lek nie jest sprzedawany na Słowacji, na Węgrzech oraz w Estonii, nie przedstawiono danych odnośnie Chorwacji. W żadnym z rozważanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

### Votrient 200 mg x 90

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Votrient 200mg x 90 jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany z 100% refundacją. W 3 krajach finansowanie Votrientu 200mg x 90 jest ograniczone. W Belgii lek refunduje się w przypadku leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego lub/i przerzutowego raka nerki (IV stadium) u pacjentów leczonych wcześniej cytokinami, w Luksemburgu refundacja odbywa się w ramach JGP, na Słowacji refundacja odbywa się zgodnie z ChPL i wymagana jest wcześniejsza zgoda lekarza z funduszu ubezpieczenia zdrowotnego. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie stosuje się instrumentów dzielenia ryzyka (brak takich informacji). W 20 analizowanych krajach nie prowadzi się sprzedaży Votrientu 200mg x 90.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 1 kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita<sup>8</sup> - Słowacja (w tabeli oznaczony czcionką **bold**). Lek jest tam finansowany z 100% refundacją pod warunkiem wcześniejszej zgody lekarza z funduszu ubezpieczenia zdrowotnego. Lek nie jest sprzedawany w Czechach, Estonii, na Litwie, Łotwie, Słowacji i Węgrzech. Nie przedstawiono danych odnośnie Chorwacji. W żadnym z rozważanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

### Votrient 400 mg x 30

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Votrient 400mg x 30 jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany z 100% refundacją. W 6 krajach finansowanie Votrientu 400mg x 30 jest ograniczone. W Austrii refundacja jest możliwa po wyjątkowej akceptacji leczenia przez lekarza prowadzącego, na Łotwie możliwa jest indywidualna refundacja w ramach specjalnych umów na dostawy, w Wielkiej Brytanii zastosowanie uzależnione jest od rekomendacji NICE i SMC, na Litwie tylko w terapii pierwszego rzutu, na Słowacji jest refundowany zgodnie z ChPL po wcześniejszej zgodzie lekarza z funduszu ubezpieczenia zdrowotnego, we Włoszech prowadzi się rejestr pacjentów, i refunduje się skuteczną terapię. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie stosuje się instrumentów dzielenia ryzyka (brak takich informacji). W 19 analizowanych krajach nie prowadzi się sprzedaży Votrientu 400mg x 30.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 3 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita<sup>9</sup> (w tabeli oznaczone czcionką **bold**). We wspomnianych krajach lek jest finansowany z 100% refundacją (Litwa – tylko pierwsza linia leczenia i Słowacja – zgodnie z ChPL po wcześniejszej zgodzie lekarza funduszu ubezpieczenia zdrowotnego) natomiast na Łotwie możliwa jest indywidualna refundacja w ramach specjalnych umów na dostawy. Lek nie jest sprzedawany w Czechach, Estonii i na Węgrzech, nie przedstawiono danych odnośnie Chorwacji. W żadnym z rozważanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

<sup>7</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

<sup>8</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

<sup>9</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

---

### Votrient 400 mg x 60

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Votrient 400mg x 60 jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany z 100% refundacją. W 4 krajach finansowanie Votrientu 400mg x 60 jest ograniczone. W Belgii lek refundowany jest w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego i/lub przerzutowego raka nerki (stadium IV) u pacjentów leczonych wcześniej cytokinami, w Holandii lek jest refundowany tylko dla ubezpieczonych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerki, w Luksemburgu refundacja z ramach JGP, w Szwajcarii refunduje się lek zgodnie ze wskazaniami. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie stosuje się instrumentów dzielenia ryzyka (brak takich informacji). W 16 analizowanych krajach nie prowadzi się sprzedaży Votrientu 400mg x 60.

Rozpatrywany lek nie jest w sprzedaży w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita<sup>10</sup> (w tabeli oznaczone czcionką **bold**: Czechy, Słowacja, Liwa, Łotwa, Estonia, Węgry). Nie przedstawiono danych dla Chorwacji.

---

<sup>10</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

## 11. Opinie ekspertów

## Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 75. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania pazopanibu we wskazaniu leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC - podsumowanie

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDACTED]	<p><b>I linia leczenia</b></p> <p>„Finansowanie pazopanibu w ramach pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego jest uzasadnione ponieważ wyniki badania III fazy (Sternberg i wsp. J Clin Oncol 2010; 28: 1061-1068) wykazały – w porównaniu do placebo – możliwość uzyskania znamiennego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana – odpowiednio – 11,1 i 2,8 miesiąca, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka wystąpienia progresji choroby o 60%). Jednocześnie – niezależnie od częstszego występowania niepożądanych działań w grupie chorych otrzymujących pazopanib – nie stwierdzono znamienych różnic pod względem wskaźników jakości życia.”</p>	<p><b>I linia leczenia</b></p> <p>Finansowanie pazopanibu w ramach pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego nie jest uzasadnione, ponieważ wyniki badań II fazy (Sternberg i wsp. J Clin Oncol 2010; 28: 1061-1068) nie wykazały – w porównaniu placebo – możliwości uzyskania znamiennego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego (mediana – odpowiednio – 22,9 i 23,5 miesiąca). Należy podkreślić, że nie przeprowadzono badań z bezpośrednim porównaniem pazopanibu i sunitynibu w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.”</p>	<p><b>I linia leczenia</b></p> <p>Stosowanie pazopanibu w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego może być rozważane wyłącznie u chorych z grupy korzystnego lub pośredniego rokowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- z bardzo dobrym stanem sprawności (stopnie 0 lub 1 według klasyfikacji WHO/ECOG)</li> <li>- z rozpoznaniem jasnokomórkowego raka</li> <li>- bez przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym</li> <li>- z prawidłowymi wartościami wskaźników czynności ważnych narządów i układów (nerki, wątroba, szpik)</li> <li>- bez objawów niemożliwego do opanowania nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca</li> </ul> <p>Obecny stan wiedzy nie pozwala na podjęcie decyzji o finansowaniu pazopanibu w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Bez względu na warunki podjęcia decyzji o finansowaniu pazopanibu w wymienionym wyżej wskazaniu są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedstawienie przekonujących informacji na temat korzystnego wpływu pazopanibu w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego</li> <li>- przeprowadzenie analizy farmakoekonomicznej pazopanibu w porównaniu od sunitynibu (w tym porównawcza ocena z uwzględnieniem kosztów leczenia niepożądanych działań)</li> <li>- uzyskanie poziomu kosztów pazopanibu porównywalnego z sunitynibem (pośrednie porównanie median czasu przeżycia całkowitego pazopanibu i sunitynibu wskazuje na podobną skuteczność obu leków)</li> </ul> <p>Jeżeli wyżej wymienione warunki nie będą</p>

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

			uwzględnione i nie zostanie potwierdzona porównywalność wskaźników farmakoekonomicznych dla sunitynibu i pazopanibu, to pazopanib pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego nie powinien być finansowany ze środków publicznych."
	<b>II linia leczenia</b>	<b>II linia leczenia</b>	<b>II linia leczenia</b>
	„Finansowanie pazopanibu w ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego jest uzasadnione ponieważ wyniki badań III fazy (Sternberg i wsp. J Clin Oncol 2010; 28: 1061-1068) wykazały – w porównaniu w placebo – możliwości uzyskania znamiennego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mediany odpowiednio – 7,4 i 4,2 miesiąca, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka wystąpienia progresji choroby o 46%). Jednocześnie niezależnie od częstszego występowania niepożądanych działań w grupie chorych otrzymujących pazopanib – nie stwierdzono znamienych różnic pod względem jakości życia.	„Finansowanie pazopanibu w ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego nie jest uzasadnione, ponieważ wyniki badania III fazy (Sternberg i wsp. J Clin Oncol 2010; 28: 1061-1068) nie wykazały – w porównaniu do placebo – możliwości uzyskania znamiennego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego . Należy podkreślić, że nie przeprowadzono badań z bezpośrednim porównaniem pazopanibu i sorafenibu (lek zarejestrowany w drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego).	Stosowanie pazopanibu w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego może być rozważane wyłącznie u chorych z grupy korzystnego lub pośredniego rokowania: - z bardzo dobrym stanem sprawności (stopnie 0 lub 1 według klasyfikacji WHO/ECOG) - z rozpoznaniem jasnokomórkowego raka - bez przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym - z prawidłowymi wartościami wskaźników czynności ważnych narządów i układów (nerki, wątroba, szpik) - bez objawów niemożliwego do opanowania nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca Obecny stan wiedzy nie pozwala na podjęcie decyzji o finansowaniu pazopanibu w drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Bezwzględnyymi warunkami podjęcia decyzji o finansowaniu pazopanibu w wymienionym wyżej wskazaniu są: - przedstawienie wpływu pazopanibu na przeżycie całkowite - przeprowadzenie analizy farmakoekonomicznej pazopanibu w porównaniu od sorafenibu (w tym porównawcza ocena z uwzględnieniem kosztów leczenia niepożądanych działań) - uzyskanie poziomu kosztów pazopanibu porównywalnego z sorafenibem Jeżeli wyżej wymienione warunki nie będą uwzględnione i nie zostanie potwierdzona porównywalność wskaźników farmakoekonomicznych dla sorafenibu i pazopanibu, to pazopanib drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego nie powinien być finansowany ze środków publicznych."
	<b>I linia leczenia</b>	<b>I linia leczenia</b>	<b>I linia leczenia</b>
	„Pazopanib wykazuje udokumentowaną skuteczność wyrażającą się długotrwałymi odpowiedziami częściowymi lub stabilizacją choroby w stopniu	„Jest dostępny lek alternatywny o porównywalnej skuteczności. Badanie randomizowane porównujące bezpośrednio oba leki nie zostało jeszcze zakończone,	Pazopanib powinien być dostępny w ramach finansowania ze środków publicznych w wymienionym wskazaniu jako opcja terapeutyczna



leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[REDACTED]	porównywalnym z innym inhibitorem wrażliwości kinazowym o działaniu przeciwnowotworowym (sunityn b), ale odmienną charakterystyką tolerancji przez pacjentów, dlatego też stanowi opcję terapeutyczną we wnioskowanym wskazaniu”	choć zakończono rekrutację pacjentów”	do stosowania w zależności od charakterystyki poszczególnych pacjentów, tolerancji leczenia i ew. preferencji pacjenta.”
	<b>II linia leczenia</b> „Pazopanib wykazuje udowodnioną skuteczność u chorych uprzednio leczonych cytokinami wyrażającą się obiektywną odpowiedzią na leczenie u ok. 30% chorych, podobnie jak u chorych leczonych w I linii”	<b>II linia leczenia</b> „Jest dostępny lek alternatywny o porównywalnej skuteczności (sorafen b)”	<b>II linia leczenia</b> „Zgodnie z zaleceniami krajowymi i międzynarodowymi pazopan b powinien być dostępny w ramach finansowania ze środków publicznych w wymienionym wskazaniu – druga linia leczenia po uprzednim stosowaniu cytokin, jako opcja terapeutyczna obok sorafenibu, do stosowania w zależności od charakterystyki poszczególnych pacjentów, tolerancji leczenia i ew. preferencji pacjenta. W personalizacji wskazań do stosowania pazopanibu należy wziąć pod uwagę względnie niską częstość toksyczności 3 i 4 stopnia w zakresie układu krwiotwórczego i błon śluzowych oraz niską częstość występowania zespołu ręka – stopa.”
[REDACTED]	<b>I linia leczenia</b> „Lek posiada rejestrację w tym wskazaniu terapeutycznym, opartą na badaniu rejestracyjnym, dokumentującym jego skuteczność i poziom bezpieczeństwa. Mniej nasiloną toksyczność dotyczącą śluzówek oraz zespołu ręka-stopa.”	<b>I linia leczenia</b> „Brak wyników porównujących bezpośrednio pazopanib z innymi inhibitorami kinazowymi (co najmniej 2 duże badania w toku) w tym wskazaniu. Pośrednia analiza wskazuje bardzo podobną skuteczność do sunitynibu i sorafenibu. Korzyści dotyczące profilu bezpieczeństwa pazopanibu (wymienione w argumentach za finansowaniem ze środków publicznych) są niwelowane przez wysoki odsetek innych powikłań (biegunka 52%, nadciśnienie tętnicze 40%, zmęczenie 20% a także nudności u ok. 20%). Lek nie powinien być stosowany u chorych z cechami uszkodzenia wątroby. Aktualna cena pazopanibu jest wyższa od stosowanego obecnie leku w programie leczenia raka nerki.”	<b>I linia leczenia</b> „Biorąc pod uwagę silne tendencje do indywidualizacji leczenia onkologicznego, w mojej ocenie pazopanib może być jedną z opcji leczenia w I rzucie rozlanego raka nerki, pozwalając indywidualnie dobrać terapię w zależności od charakterystyki klinicznej chorego oraz przewidywanej obserwowanej toksyczności.”
	<b>II linia leczenia</b> „Pazopanib posiada korzystny profil toksyczności, co w leczeniu II linii ma szczególne znaczenie, gdyż leczenie ma charakter paliatywny, a jego celem jest zapewnienie choremu dobrej jakości życia. Opcja ta może być rekomendowana po niepowodzeniu cytokin zastosowanych w I rzucie.”	<b>II linia leczenia</b> „W II rzucie w tym rozpoznaniu częściej rekomenduje sorafenib, lek dobrze poznany przez klinicystów. Pazopanib nie powinien być stosowany u chorych z ciężkim uszkodzeniem wątroby. Brak danych z badania rejestracyjnego o bezpieczeństwie leku w grupie chorych obciążonych kardiologicznie, gdyż tacy nie byli objęci leczeniem.”	<b>II linia leczenia</b> W mojej ocenie w II rzucie raka nerki, po niepowodzeniu cytokin w I linii można rekomendować pazopanib z uwagi na lepszy profil toksyczności w stosunku do innych inhibitorów kinazowych, z tym ty ko, że nie dotyczy to chorych ze współistniejącymi schorzeniami kardiologicznymi oraz nadciśnieniem tętniczym, co jest bardzo częste w polskiej populacji. Badanie rejestracyjne pazopanibu nie dopuszczało do leczenia chorych z wywiadem obciążającym w zakresie chorób kardiologicznych. Mimo tego wykluczenia odsetek z powikłaniami nadciśnieniowymi wyniósł ok.40%. W badaniu TARGET dla sorafenibu nie było takich

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

			obstrzeżeń dla współistniejących schorzeń kardiologicznych a odsetek powikłań pod postacią wzrostu ciśnienia krwi dotyczył zaledwie 17% chorych. W tej sytuacji uważam, że nie powinno się różnicować chorych pod kątem omawianego wskazania i zapewnić dostęp do obu leków kinazowych w zależności od charakterystyki klinicznej chorych. Omawiane różnice wynikają najpewniej z odmiennego oddziaływania leków z kinazami typu RAF.”
--	--	--	--

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu jest Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 200 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990764877; Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 200 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990764884; Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990764891; Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 400 mg, 60 tabl., kod EAN 5909990764907 we wskazaniu leczenie pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. Renal Cell Carcinoma, RCC) oraz leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowo komórkowego (RCC) w kategorii dostępności refundacyjnej program lekowy; poziom odpłatności: bezpłatnie. [REDACTED]

[REDACTED] Wnioskowana technologia była przedmiotem oceny AOTM w czerwcu 2011 roku i otrzymała negatywną opinię Rady Przejrzystości oraz negatywną rekomendację Prezesa Agencji.

### Problem zdrowotny

Nowotwory nerek zajmują trzecią co do częstości występowania pozycję wśród nowotworów wywodzących się z układu moczowo-płciowego, stanowiąc około 2-3% nowotworów ludzi dorosłych. Raki nerkowo komórkowe stanowią około 85-90% guzów mięsaszowych nerki. Wśród nowotworów urologicznych rak nerki ma najwyższy współczynnik śmiertelności, umiera bowiem około 40% chorych. Standaryzowany współczynnik zachorowalności dla mężczyzn wynosi 8,9 na 100 000, natomiast dla kobiet 4,8 na 100 000.

### Alternatywne technologie medyczne

Interwencje refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu to sunitynib, sorafenib, interferon alfa, interferon alfa 2a oraz ewerolimus. W analizie przedstawionej przez wnioskodawcę komparatorem w pierwszej linii leczenia był sunitynib (zgodnie z obowiązującym w Polsce programem lekowym „Leczenie raka nerki”) i interferon alfa (zgodnie z aktualną wiedzą medyczną można zakwalifikować około 10 % pacjentów; z uwagi na niedużą populację chorych stosujących obecnie interferon w pierwszym rzucie i dostępność sunitynibu w programie lekowym, porównanie z interferonem traktowano jako opcję dodatkową). Komparator w drugiej linii leczenia stanowił sorafenib (w oparciu o aktualne standardy postępowania terapeutycznego - Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Tom 1/2011 r. - oraz zgodnie z obowiązującym w Polsce programem lekowym „Leczenie raka nerki”) Dobór komparatorów oceniono pozytywnie.

### Skuteczność kliniczna

#### I linia leczenia

W przypadku przeżycia całkowitego wyniki porównania pośredniego uwzględniającego po stronie pazopanibu rekomendowaną przez NICE metodę RPSFT, a w przypadku sunitynibu dane z ostatecznej analizy dla podgrupy chorych nie otrzymujących leczenia po zakończeniu badania wskazywały na podobną skuteczność obu leków: HR = 0,97 (95% CI: 0,23; 4,19) i wynik ten nie był znamieny statystycznie. W przypadku innych wariantów po stronie pazopanibu obserwowano podobne ryzyko wystąpienia zgonu, co po stronie sunitynibu i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy tymi lekami. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy porównywanymi lekami celowanymi molekularnie w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby, zarówno w analizie opartej na HR wyznaczonym w oparciu o daty planowanych wizyt: HR = 1,06 (95% CI: 0,66; 1,69), jak również daty wykonania skanów: HR = 0,95 (95% CI: 0,58; 1,53), a także w ocenie odpowiedzi na leczenie oraz bezpieczeństwa.

[REDACTED]

[REDACTED]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[REDACTED] badanie PISCES

[REDACTED]

[REDACTED]

## II linia leczenia

Porównanie pośrednie skuteczności klinicznej pazopanibu z sorafenibem nie wykazało znamienych różnic w przeżyciu bez progresji choroby i obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Podobnie, w porównaniu pazopanibu i sorafenibu nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym, choć w przypadku, gdy po stronie pazopanibu oraz sorafenibu wykorzystano dane korygowane ze względu na przechodzenie chorych pomiędzy grupą placebo a grupą aktywnego leczenia (po stronie pazopanibu korekcja polegała na użyciu metod IPCW lub RPSFT, natomiast po stronie sorafenibu na cenzorowaniu danych w momencie cross-over), hazard względny liczbowo wskazywał na korzyść pazopanibu, choć wyniki nie były znamienne statystycznie.

### Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił danych na temat skuteczności praktycznej.

### Bezpieczeństwo stosowania

#### I linia leczenia

Tolerancja pazopanibu w badaniach była dobra — działania niepożądane były podobne do obserwowanych po zastosowaniu innych inhibitorów kinaz tyrozynowych i obejmowały przede wszystkim biegunkę i nadciśnienie. Niektóre z typowych działań niepożądanych inhibitorów wielokinazowych (białkomocz, małopłytkowość, niedoczynność tarczycy, zespół dłoniowo-podeszwowy) występowały u  $\leq 10\%$  (w wyższym stopniu ciężkości — u około 1%) chorych otrzymujących pazopanib.

#### II linia leczenia

Ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu ciężkości było znamienne niższe w grupie pazopanibu w porównaniu z sorafenibem: 0,44 (95% CI: 0,26; 0,74). Powyższe oznacza, że ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości jest o 56% niższe w przypadku terapii pazopanibem w porównaniu do terapii sorafenibem. Wartość NNT wyniosła 35, co oznacza, że lecząc 35 pacjentów pazopanibem zamiast sorafenibem, unikniemy jednego dodatkowego przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego w stopniu 3. lub 4.

[REDACTED]

[REDACTED]

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Preparat Votrient® wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

Populację rozważaną w I linii leczenia stanowią pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, nie otrzymujący wcześniej leczenia systemowego. Głównym komparatorem dla pazopanibu jest sunitynib (Sutent®), kolejny to immunoterapia z zastosowaniem interferonu alfa (Roferon-a®, IntronA®, Alfaferon®).

Populację rozważaną w II linii leczenia stanowią pacjenci z zaawansowanym rakiem, uprzednio poddani immunoterapii opartej na cytokinach (leczenie drugiej linii RCC). Komparatorami są: sorafenib (Nexavar®) oraz najlepsze leczenie objawowe.

Oceny porównawcze pazopanibu z odpowiednimi komparatorami przeprowadzono metodą analizy kosztów-użyteczności, kosztów-efektywności, minimalizacji kosztów oraz kosztów konsekwencji.

Agencja nie przeprowadziła obliczeń własnych w odniesieniu do analizy wpływu na budżet.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet płatnika została wykonana w celu oceny wydatków NFZ związanych z finansowaniem leku Votrient® (pazopanib) w ramach programu leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów nieleczonych wcześniej systemowo (I linia leczenia RCC) oraz u pacjentów otrzymujących uprzednio immunoterapię z zastosowaniem cytokin (II linia leczenia).

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizy przekazane przez Podmiot Odpowiedzialny zostały wykonane prawidłowo.

Założono, że w przypadku wydania decyzji o objęciu leku *Votrient*® refundacją ze środków publicznych, zostanie utworzona nowa grupa limitowa obejmująca pazopanib.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak uwag.

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące pazopanibu są rekomendacjami pozytywnymi w odniesieniu do I linii leczenia. Zastosowanie preparatu *Votrient* w II linii leczenia rekomendują Agencje: EUA, NCCN, KCF oraz ESMO.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące pazopanibu są w większości rekomendacjami pozytywnymi, bądź pozytywnymi z ograniczeniami. Rekomendacje negatywne zostały wydane przez PTAC w 2011 r. (po czym w tym samym roku została wydana rekomendacja pozytywna) oraz HAS w 2011 r.

**Uwagi dodatkowe**

Brak.

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

2012	Votrient® (pazopanib) w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza kliniczna; Wersja 2.2;
2012	Votrient® (pazopanib) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza kliniczna; Wersja 2.2;
2012	Votrient® (pazopanib) w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system ochrony zdrowia; Wersja 2.2;
2012	Votrient® (pazopanib) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system ochrony zdrowia; Wersja 2.2;
2011	Votrient® (pazopanib) w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza kliniczna; Wersja 1.3;
2011	Votrient® (pazopanib) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza kliniczna; Wersja 1.2;
2011	Votrient® (pazopanib) w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system ochrony zdrowia; Wersja 1.3;
2011	Votrient® (pazopanib) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system ochrony zdrowia; Wersja 1.2;
2012	Aneks do raportu HTA dla produktu leczniczego Votrient (pazopanib):
<b>NICE 2011</b>	Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma; NICE technology appraisal guidance 215; February 2011
<b>NCCN 2010</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Kidney Cancer V.2.2010
<b>SMC 2011</b>	Scottish Medicines Consortium; pazopanib 200mg, 400mg film-coated tablets (Votrient®) SMC No.(676/11) GlaxoSmithKline UK; February 2011
<b>European Association of Urology 2010</b>	EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2010 Update
<b>Alberta Health Service 2012</b>	CLINICAL PRACTICE GUIDELINE GU-003; Renal Cell Carcinoma; May 2012
<b>Canadian Kidney Cancer Forum 2011</b>	Management of Kidney Cancer: Canadian Kidney Cancer Forum Consensus Update 2011; Canadian Kidney Cancer Forum 2011
<b>ESMO 2010</b>	Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; B. Escudier & V. Kataja; On behalf of the ESMO Guidelines Working Group; Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v137–v139, 2010 doi:10.1093/annonc/mdq206
<b>Antczak</b>	Antczak, Myśliwiec, Pruszczyk; Wielka Interna, Nefrologia pod redakcją Michała Myśliwca; Medical Tribune Polska
<b>Szczylik 2010</b>	Cezary Szczylik, Gabriel Wcisło; Rak nerki, współczesna diagnostyka i terapia; Termedia wydawnictwa medyczne; Poznań 2010
<b>Książka 2004</b>	Andrzej Książka, Bolesław Rutkowski; Nefrologia; wydawnictwo CZELEJ; Lublin 2004
<b>PBAC, 2012</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Product: PAZOPANIB, tablet, 200 mg and 400 mg (as hydrochloride), Votrient® March 2012
<b>PHARMAC, 2012</b>	The Pharmaceutical Management Agency, Approval of proposal to fund pazopanib, lapatinib and amend the Special Authority criteria applying to trastuzumab, 1 March 2012
<b>PHARMAC, 2012</b>	The Pharmaceutical Management Agency, Two new targeted cancer drugs funded in agreement, Media release, 2 March 2012

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

<b>PTAC, 2011</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, PTAC meeting held 17 & 18 February 2011 (minutes for web publishing)
<b>PTAC, 2011</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, Cancer Treatments Subcommittee meeting held 15 April 2011 (minutes for web publishing)
<b>NICE, 2011</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence, Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma; NICE technology appraisal guidance 215; February 2011
<b>SMC, 2011</b>	Scottish Medicines Consortium, pazopanib 200mg, 400mg film-coated tablets (Votrient®) SMC No.(676/11), GlaxoSmithKline UK 04 February 2011
<b>HAS, 2011</b>	Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION, 2 February 2011, VOTRIENT 200 mg, film-coated tablets B/30 (CIP code: 491 313 4); VOTRIENT 400 mg, film-coated tablets B/30 (CIP code: 491 315 7); VOTRIENT 400 mg, film-coated tablets B/60 (CIP code: 491 316 3)

## Korespondencja

1.	Korespondencja z NFZ: pisma o sygnaturach AOTM-[REDACTED]2012; NFZ/CF/DGL/2012/073/0341/W/21374/TC
2.	Korespondencja z MZ: pisma o sygnaturach MZ-PLA-460-14239-18/MA/12; AOTM-[REDACTED]/2012; MZ-PLR-460-15291-5/BR/12; MZ-PLR-460-15290-5/BR/12; MZ-PLR-460-15289-5/BR/12; MZ-PLR-460-15287-5/BR/12; MZ-PLR-460-16633-1/KWA/12; MZ-PLR-460-16633-2/KWA/12; MZ-PLR-460-16633-3/KWA/12; MZ-PLR-460-16633-4/KWA/12; MZ-PLR-460-15291-6/BR/12; MZ-PLR-460-15290-6/BR/12; MZ-PLR-460-15289-6/BR/12; MZ-PLR-460-15287-6/BR/12; MZ-PLR-460-15291-7/BR/12; MZ-PLR-460-15290-7/BR/12; MZ-PLR-460-15289-7/BR/12; MZ-PLR-460-15287-7/BR/12
3.	Korespondencja z firmą GlaxoSmithKline: pisma z dnia 25.07.2012 r., 16.08.2012 r., 21.08.2012 r., 04.09.2012 r., 10.10.2012 r., 11.10.2012 r., 16.10.2012 r. (2)
4.	Opinia [REDACTED] z dnia 14.08.2012 r.
5.	Opinia [REDACTED] z dnia 09.08.2012 r.
6.	Opinia [REDACTED] dnia 28.08.2012 r.
7.	Pismo [REDACTED] z dnia 20.08.2012 r.

## 14. Załączniki

Zał. 1. Votrient® (pazopanib) w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza kliniczna; Wersja 2.2; [REDACTED]

Zał. 2. Votrient® (pazopanib) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza kliniczna; Wersja 2.2; [REDACTED]

Zał. 3. Votrient® (pazopanib) w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system ochrony zdrowia; Wersja 2.2; [REDACTED]

Zał. 4. Votrient® (pazopanib) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system ochrony zdrowia; Wersja 2.2; [REDACTED]

Zał. 5. Votrient® (pazopanib) w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza kliniczna; Wersja 1.3; [REDACTED]

Zał. 6. Votrient® (pazopanib) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza kliniczna; Wersja 1.2; [REDACTED]



Załącznik 7. Votrient® (pazopanib) w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system ochrony zdrowia; Wersja 1.3; [REDACTED]

Załącznik 8. Votrient® (pazopanib) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego; Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system ochrony zdrowia; Wersja 1.2; [REDACTED]

Załącznik 9. Aneks do raportu HTA dla produktu leczniczego Votrient (pazopanib); [REDACTED]

Załącznik 10. Niezgodności (przedstawione przez AOTM) przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

## 15. Spis tabel

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii .....	10
Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych ....	11
Tabela 3. Epidemiologia w opinii ekspertów klinicznych (warunki polskie) .....	16
Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych .....	18
Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego .....	19
Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	20
Tabela 7. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego .....	20
Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu zaawansowany rak nerkowokomórkowy .....	22
Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie I i II rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych .....	25
Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (źródło: obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r.) .....	27
Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru (I linia leczenia) ...	29
Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru (II linia leczenia) ..	29
Tabela 13. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną pazopanibu we wskazaniu: leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (I i II linia) .....	31
Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	41
Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (I linia leczenia) .....	44
Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (II linia leczenia) .....	50
Tabela 17. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	56
Tabela 18. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	56

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

Tabela 19 Wynik porównania pośredniego dla przeżycia całkowitego, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.....	61
Tabela 20. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od progresji choroby, pazopanib vs interferon, metoda Buchera .....	63
Tabela 21 Wynik porównania pośredniego dla odsetka ogólnych odpowiedzi, pazopanib vs interferon, metoda Buchera .....	63
Tabela 22. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia całkowitego, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.....	64
Tabela 23. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od progresji choroby, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera .....	68
Tabela 24. Wynik porównania pośredniego dla odsetka ogólnych odpowiedzi, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera .....	69
Tabela 25. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia całkowitego, pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera.....	70
Tabela 26. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia bez progresji choroby, pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera .....	72
Tabela 27. Wynik porównania pośredniego dla ogólnej odpowiedzi na leczenie, pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera .....	73
Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy dla I linii leczenia .....	74
[REDACTED]	
Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy dla II linii leczenia .....	76
Tabela 31. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	78
Tabela 32. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy I linia leczenia .....	84
[REDACTED]	
Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej .....	87
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 38. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy I linia leczenia.....	90
[REDACTED]	
Tabela 40. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy, II linia leczenia.....	92
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

---

[Redacted table content]

Tabela 57. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet..... 120

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej..... 121

[Redacted table content]

Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne 123

[Redacted table content]

Tabela 66. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne 125

Tabela 67. Rekomendacje kliniczne..... 127

leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC

---

Tabela 68. Rekomendacje refundacyjne .....	127
Tabela 69. Rekomendacje kliniczne dotyczące pazopanibu we wskazaniu leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC - podsumowanie.....	129
Tabela 70 . Rekomendacje refundacyjne dotyczące pazopanibu we wskazaniu leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC – podsumowanie.....	129
Tabela 71. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (Votrient 200 mg x 30) .....	130
Tabela 72 Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (Votrient 200 mg x 90) .....	130
Tabela 73 Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (Votrient 400 mg x 30) .....	131
Tabela 74 Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (Votrient 400 mg x 60) .....	132
Tabela 75. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania pazopanibu we wskazaniu leczenie I rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC - podsumowanie.....	135