



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 105/2012 z dnia 30 października 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
produktu leczniczego Votrient (pazopanib), EAN 5909990764877,
we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu pacjentów z
zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym; leczenie pacjentów,
u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego
raka nerkowokomórkowego

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Votrient (pazopanib) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie raka nerki pazopanibem”.

Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego Votrient (pazopanib) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)” w ramach I linii leczenia oraz II linii leczenia, po nieskutecznym leczeniu cytokinami, w ramach nowej grupy limitowej, wydawanego bezpłatnie. Rada nie akceptuje przedstawionego instrumentu podziału ryzyka.

Uzasadnienie

Rada stwierdza, że w I linii leczenia raka nerkowo komórkowego pazopanib ma podobną skuteczność jak sunitynib, przy lepszej tolerancji i mniejszej liczbie poważnych działań niepożądanych niż obecnie stosowany w tym wskazaniu sunitynib. Pazopanib ma mniej działań niepożądanych i jest tańszy niż sorafenib, więc może być zaakceptowany także w II linii leczenia, po nieskutecznym leczeniu cytokinami.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego 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). Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, jako leków dostępnych bezpłatnie, w ramach programu lekowego we wskazaniu określonym stanem klinicznym w ramach odrębnej grupy limitowej następujących dawek i opakowań:

- 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.

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania: Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 200 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990764877.

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 nerkowokomórkowe 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.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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

Alternatywne technologie medyczne

Interwencje refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu to sunitynib (SNT), sorafenib (SOR), interferon (INF) α , IFN α 2a oraz ewerolimus. W analizie przedstawionej przez wnioskodawcę, komparatorem w pierwszej linii leczenia był SNT (zgodnie z obowiązującym w Polsce programem lekowym „Leczenie raka nerki”) i IFN α (zgodnie z aktualną wiedzą medyczną do podawania IFN α można zakwalifikować około 10% pacjentów; z uwagi na niedużą populację chorych stosujących obecnie IFN w pierwszym rzucie i dostępność SNT w programie lekowym, porównanie z IFN potraktowano jako opcję dodatkową). Komparator w drugiej linii leczenia stanowił SOR (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

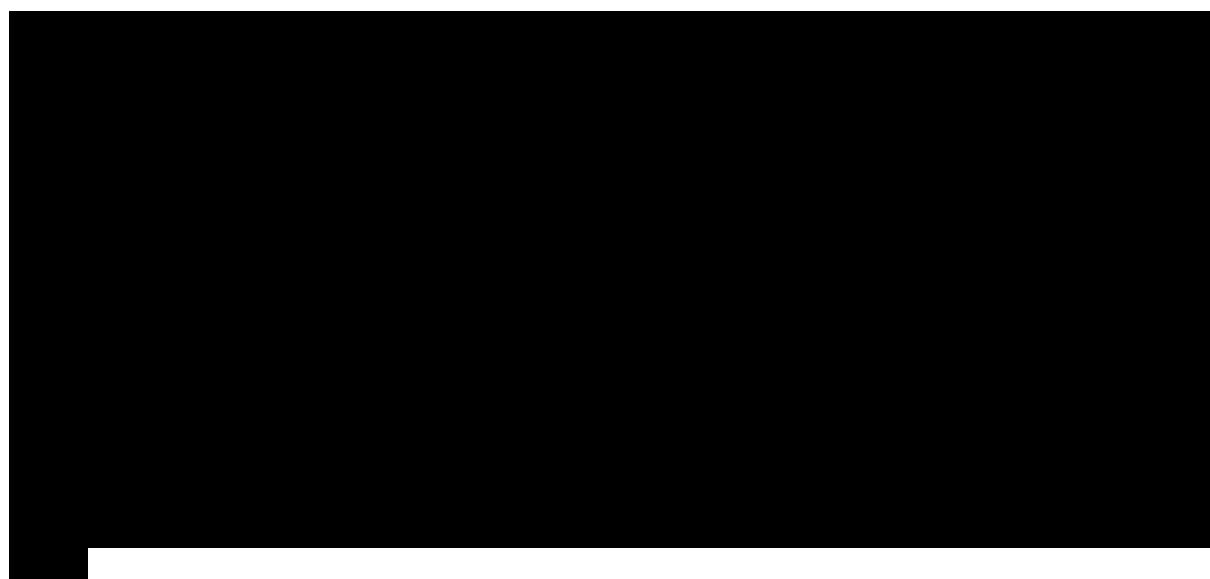
W związku z brakiem badań RCT porównujących PZP z komparatorami head-to-head w ocenie skuteczności klinicznej posłużono się porównaniami pośrednimi.

I linia leczenia

Wykonano dwa porównania pośrednie: PZP vs. IFN α -2a poprzez placebo oraz PZP vs SUN poprzez interferon alfa-2a. Dane na temat efektywności PZP w odniesieniu do interferonu pochodziły z wykonanego wcześniej porównania pośredniego: w porównaniu PZP z IFN wykorzystano dane dla całkowitego przeżycia pochodzące z raportu GSK 2010, dokumentu przedstawiającego ocenę tego raportu wykonaną przez komisję ERG (z ang. Evidence Review Group, Kilonzo 2010), z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny, oraz jednego doniesienia konferencyjnego. Do porównania skuteczności klinicznej SNT z IFN α -2a włączono jedno RCT obejmujące chorych w I linii leczenia (Motzer 2007 i inne doniesienia).

W przypadku przeżycia całkowitego, wyniki porównania pośredniego, uwzględniającego po stronie PZP rekomendowaną przez NICE metodę RPSFT (z ang. rank preserving structural failure time), a w przypadku SNT, 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). W przypadku rozpatrywania innych rodzajów analizy po stronie PZP obserwowano podobne ryzyko

wystąpienia zgonu, co po stronie SNT i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy tymi lekami. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy porównywanymi lekami w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby, zarówno w analizie opartej na HR wyznaczonym z dat planowanych wizyt: HR = 1,06 (95% CI: 0,66; 1,69), jak również daty wykonania skanów (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny): HR = 0,95 (95% CI: 0,58; 1,53), a także w ocenie odpowiedzi na leczenie oraz bezpieczeństwa.



II linia leczenia

Wykonano porównanie pośrednie terapii PZP vs SOR poprzez placebo. Do oszacowania skuteczności klinicznej SOR w porównaniu do placebo w tej analizie posłużyło wielośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem TARGET. Dla PZP, analogicznie jak dla I linii leczenia, wykorzystano dane pochodzące z raportu GSK 2010, materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę oraz jednego doniesienia konferencyjnego Sternberg 2010.

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

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił danych na temat skuteczności praktycznej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

I linia leczenia

Tolerancja PZP 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 (białkomoc, małopłytkowość, niedoczynność tarczycy, zespół dłoniowo-podeszwy) występowały u $\leq 10\%$ (w wyższym stopniu ciężkości — u około 1%) chorych otrzymujących PZP.

II linia leczenia

Ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu ciężkości było znamienne niższe w grupie PZP w porównaniu z SOR: 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 PZP w porównaniu do terapii SOR. Wartość NNT wyniosła 35, co oznacza, że lecząc 35 pacjentów PZP zamiast SOR, unikniemy jednego dodatkowego przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego w stopniu 3. lub 4.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

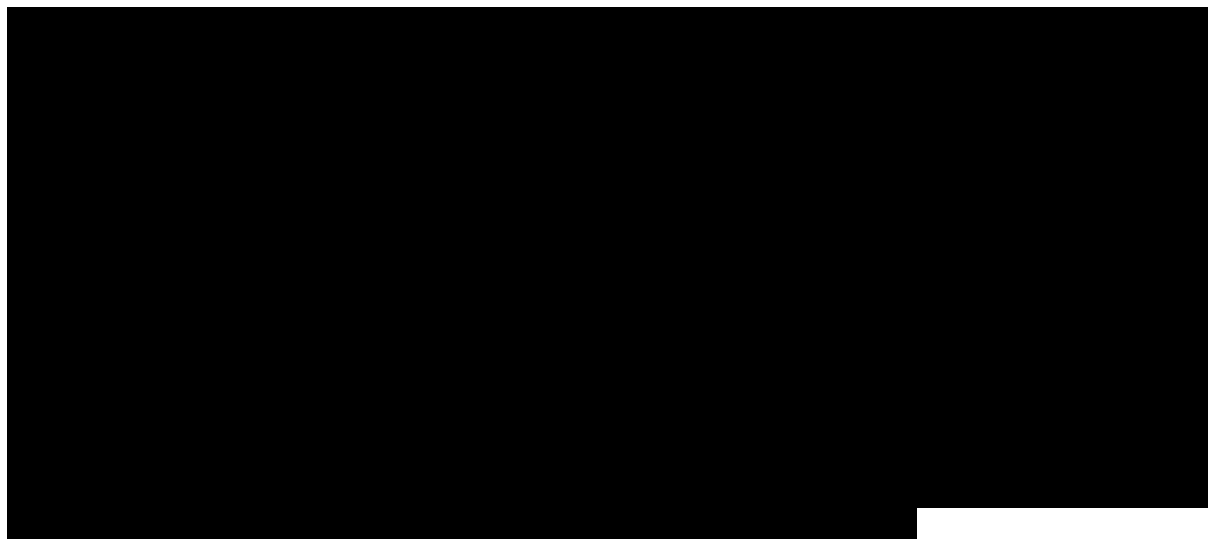
Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

PZP 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 PZP jest SNT, drugorzędny komparator to immunoterapia z zastosowaniem IFN α (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: SOR oraz najlepsze leczenie objawowe.

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



I linia leczenia

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99 543 zł/QALY, wyznaczono ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Votrient.



II linia leczenia



Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet płatnika została wykonana w celu oceny wydatków NFZ związanych z finansowaniem PZP 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).

Założono, że w przypadku wydania decyzji o objęciu PZP refundacją ze środków publicznych, zostanie utworzona nowa grupa limitowa obejmująca PZP.

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

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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

Rekomendacje refundacyjne dotyczące PZP 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.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada sugeruje pogłębienie oferty, skutkującej obniżeniem efektywnego kosztu leczenia dla świadczeniodawcy realizującego program lekowy.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji

Oceny Technologii Medycznych Nr: AOTM-DS-433-10/2012, „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)”, 15.10.2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 30.10.2012r.