



**Agencja Oceny Technologii Medycznych  
Dział Rekomendacji Biura Prezesa**

**Pazopanib  
we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C54.9  
(nowotwory złośliwe trzonu macicy, nieokreślone)**

Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych  
realizowanych w ramach programu chemioterapii  
niestandardowej

Raport Nr: AOTM-BP-431-12/2014

Warszawa, 25 marca 2014 r.

**Zastosowane skróty:**

**AHS** – Alberta Health Services

**Agencja/AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

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

**CR rate/CR** – (ang. *Complete Remission*) całkowita remisja

**CRTH** – chemioradioterapia

**CTH** – chemioterapia

**EMA** – European Medicine Agency

**ESMO** – European Society for Medical Oncology

**ESS** – ang. endometrial stromal sarcoma – podścieliskowy mięsak endometrium

**FDA** – Food and Drug Administration

**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.)

**MZ** – Ministerstwo Zdrowia

**NCCN** - National Comprehensive Cancer Network

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

**OR** – (ang. *overall response*) odpowiedź ogólna

**ORR** – (ang. *overall response rate*) wskaźnik odpowiedzi ogółem

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

**p** – (ang. *p-value*) prawdopodobieństwo testowe, znamienność statystyczna

**PD** – (ang. *progresive disease*) choroba postępująca

**PFS** – (ang. *progresion free survival*) czas bez progresji choroby po zakończonym leczeniu

**p.o.** – (łac. *per orem*) podanie doustne

**PR** – (ang. *partial response*) odpowiedź częściowa

**PUO** – Polska Unia Onkologii

**RTH** - radioterapia

**SD** – (ang. *stable disease*) choroba stabilna

**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

**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**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.)

**WHO** – (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

**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

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	4
2.	Problem decyzyjny .....	6
2.1.	Problem zdrowotny .....	6
2.2.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	10
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory .....	10
2.3.1.	Interwencje .....	10
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne .....	10
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane .....	12
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski .....	12
2.3.2.	Opis świadczeń alternatywnych .....	12
2.3.3.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	12
2.3.4.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .....	12
3.	Opinie ekspertów .....	15
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	16
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	16
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	17
5.	Analiza kliniczna .....	18
5.1.	Metodologia analizy klinicznej .....	18
5.2.	Wyniki analizy klinicznej .....	18
5.2.1.	Skuteczność i bezpieczeństwo .....	18
5.2.2.	Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie .....	20
6.	Analiza ekonomiczna .....	22
6.1.	Opublikowane analizy ekonomiczne .....	22
6.2.	Przedstawienie metodyki i modelu .....	22
7.	Analiza wpływu na budżet .....	23
7.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	23
7.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	23
8.	Podsumowanie .....	24
8.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	24
8.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	24
9.	Piśmiennictwo .....	26
10.	Załączniki .....	27

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i  
znak pisma zlecającego

10 stycznia 2014 r.,  
znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie pazopanibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C54.9

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ (usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek StOWarzystwa będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

pzaopanib

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Rozpoznanie określone kodem ICD-10: C54.9 – nowotwór złośliwy trzonu macicy, nieokreślone

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa preparatu	Postać i dawka	Producent
Votrient	tabl. powł. 200 mg 30 tabl.	GlaxoSmithKline – Wielka Brytania
Votrient	tabl. powł. 200 mg 90 tabl.	GlaxoSmithKline – Wielka Brytania
Votrient	tabl. powł. 400 mg 30 tabl.	GlaxoSmithKline – Wielka Brytania
Votrient	tabl. powł. 400 mg 60 tabl.	GlaxoSmithKline – Wielka Brytania

Preparaty zawierające: pazopan b - Źródło: urlp.gov.pl

### Karta niejawności

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## 2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 10.01.2014 roku (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14) dotyczy przygotowania, na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.), rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie pazopanibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C54.9.

W toku prac wystosowano do Narodowego Funduszu Zdrowia zapytanie o dane (znak pisma: AOTM-BP-431-8(2)/GOS/2014). Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano odpowiedzi.

Źródło: korespondencja

### 2.1. Problem zdrowotny

Epidemiologia i etiologia

Rak trzonu macicy (rak endometrium) jest zaliczany do najlepiej rokujących nowotworów złośliwych narządu płciowego kobiety (przeżycie 5-letnie wynosi ogółem ok. 65%). Częstość zachorowań w Polsce wzrasta — w ostatnich latach rejestruje się około 4800 nowych zachorowań rocznie na tego raka (standaryzowany współczynnik zachorowalności — ok. 14,5/100 000). Każdego roku w Polsce na raka trzonu macicy umiera około 950 chorych (standaryzowany współczynnik zgonów — ok. 2,5/100 000). Większość zachorowań występuje u kobiet po menopauzie (75%). W etiologii podstawowe znaczenie ma nadmierne pobudzenie przez estrogeny bez przeciwstawnego działania progestagenów. Do czynników podwyższonego ryzyka zachorowania należą: otyłość, nadciśnienie tętnicze, niepłodność lub urodzenie tylko jednego dziecka, zaburzenia hormonalne spowodowane hormonalnie czynnymi guzami jajnika (ziarniszcak, drobnotorbielkowe zwyrodnienie jajników), rodzinne występowanie raka piersi, endometrium i jelita grubego.

Diagnostyka

Rozpoznanie

Rozpoznanie raka endometrium warunkuje wykonanie:

- pełnego badania lekarskiego (podmiotowe i przedmiotowe);
- badania ginekologicznego per vaginam i per rectum z wziernikowaniem;
- badania wyskrobów z kanału szyjki oraz trzonu macicy.

Ocena patomorfologiczna

O rozpoznaniu decyduje wynik badania wyskrobów z jamy macicy. Najczęściej stwierdza się raka gruczołowego (80% chorych). W pozostałych przypadkach rozpoznaje się utkanie brodawkowatego raka surowiczego lub raka jasnokomórkowego, które cechują się gorszym rokowaniem. Protokół patologiczny powinien obejmować: stosunek głębokości inwazji do grubości mięśnia macicy, wielkość guza, lokalizację ogniska nowotworowego (dno/dolna część jamy macicy), typ histologiczny nowotworu i jego zróżnicowanie oraz opis ewentualnej inwazji przestrzeni naczyń limfatycznych. Wyróżnia się trzy stopnie zróżnicowania: rak wysoko zróżnicowany — G1 (< 5% utkania raka litego), rak średnio zróżnicowany — G2 (6–50% utkania raka litego) i rak nisko zróżnicowany — G3 (> 50% utkania raka litego).

Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Stopień klinicznego zaawansowania określa się na podstawie badania klinicznego i badań uzupełniających.

W przypadkach trudnych do oceny w rutynowym badaniu ginekologicznym jest wskazane przeprowadzenie badania w znieczuleniu ogólnym. W ustalaniu zaawansowania są pomocne wyniki badań:

- RTG klatki piersiowej;
- USG przezpochwowe i jamy brzusznej;
- podstawowych krwi i moczu;
- KT lub MR jamy brzusznej i miednicy małej.

Tabela 1 Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka endometrium według FIGO (1971 r.) dla chorych leczonych wyłącznie napromienianiem

Stopień	Charakterystyka
0	<i>Carcinoma in situ (hyperplasia endometrii atypica)</i>
I	Rak ograniczony do trzonu macicy (z cieśnią włącznie)
IA	Rak ograniczony do trzonu macicy — długość jamy macicy ≤ 8 cm
IB	Rak ograniczony do trzonu macicy — długość jamy macicy > 8 cm
II	Rak zajmuje trzon i szyjkę macicy (zajęcie szyjki potwierdzone w badaniu histopatologicznym, HSG lub histeroskopii)
III	Rak przechodzi poza macicę, ale nie przekracza granic miednicy mniejszej
IV	Rak przechodzi poza miednicę mniejszą albo nacieka błonę śluzową pęcherza lub odbytnicy
IVA	Naciekanie narządów sąsiednich: pęcherza, odbytnicy, esicy, jelita cienkiego
IVB	Przerzuty do narządów odległych

Tabela 2 Chirurgiczno-patologiczna klasyfikacja stopnia zaawansowania raka endometrium według FIGO (2009 r.)

Stopień	Charakterystyka
I	Nowotwór ściśle ograniczony do trzonu macicy
IA	Brak nacieku lub głębokość nacieku obejmuje < 50% mięśniówki
IB	Naciek obejmuje ≥ 50% mięśniówki
II	Nowotwór nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę
III	Lokalne i/lub regionalne naciekanie
IIIA	Rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki
IIIB	Przerzuty do pochwy i/lub przymacicz
IIIC	Przerzuty do węzłów miednicy i/lub węzłów okołoaortalnych
IIIC1	Zajęte węzły chłonne miednicy
IIIC2	Zajęte węzły chłonne okołoaortalne z zajętymi lub nie węzłami chłonnymi miednicy
IV	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy i/lub odległe przerzuty
IVA	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy
IVB	Przerzuty odległe, obejmujące przerzuty do narządów jamy brzusznej i/lub węzłów chłonnych pachwinowych

## Leczenie

### Zasady leczenia skojarzonego

Postępowaniem z wyboru u chorych na raka trzonu macicy jest leczenie chirurgiczne. Aby ustalić zaawansowanie choroby, niezbędne jest wykonanie laparotomii lub laparoskopii, a terapia uzupełniająca zależy od stopnia klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej. Podstawą zastosowania leczenia uzupełniającego jest — oprócz stopnia zaawansowania i zróżnicowania nowotworu — ocena stwierdzonych w wyniku operacji czynników niekorzystnego rokowania (wysokiego ryzyka nawrotu), do których — poza szczególnymi postaciami histologicznymi (rak jasnokomórkowy, rak surowiczny brodawkowaty) oraz niską dojrzałością nowotworu — należą: wiek chorej > 70 lat, inwazja przestrzeni naczyń limfatycznych, wielkość guza i lokalizacja w dolnej części jamy macicy.



U około 80% chorych na raka trzonu macicy stosuje się radioterapię (RTH) (w tym u 16% samodzielnie, a u 64% w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym). Wyniki badań randomizowanych na temat uzupełniającej CTH są sprzeczne. Decyzje dotyczące zwłaszcza leczenia skojarzonego powinny być podejmowane przez wielodyscyplinarny zespół. Argumentem przemawiającym za wykorzystaniem terapii systemowej jest wysokie ryzyko nawrotu poza miednicą u chorych z cechami niekorzystnego rokowania (cecha G3, typ jasnokomórkowy i surowiczo-brodawczakowaty, naciekanie przymaciczy, zajęcie węzłów chłonnych).

#### Metody leczenia i ich sekwencje

W postępowaniu stosuje się:

- leczenie chirurgiczne (wyłączne);
- leczenie chirurgiczne z uzupełniającą (adiuwantową) RTH;
- RTH — teleterapię z napromieniowaniem śródjamowym (brachyterapią);
- leczenie chirurgiczne i/lub RTH z chemioterapią adiuwantową CTH lub hormonoterapią (HTH);
- leczenie skojarzone — pierwotne napromienianie z następowym leczeniem chirurgicznym.

Przedoperacyjna RTH (brachyterapia, teleterapia lub skojarzenie) jest obecnie rzadko stosowana ze względu na brak znajomości chirurgicznych i mikroskopowych czynników prognostycznych w chwili rozpoczynania leczenia.

Postępowanie u chorych na raka endometrium jest różne w zależności od rozpoznania histopatologicznego i zaawansowania choroby.

Rak endometrioidalny

#### Nowotwór pierwotnie ograniczony do macicy

W przypadkach operacyjnych pierwotne leczenie chirurgiczne obejmuje usunięcie macicy i przydatków, cytologię otrzewnową, usunięcie miednicznych węzłów chłonnych i pobranie próbek węzłów chłonnych okołoaortalnych. Decyzja o leczeniu uzupełniającym zależy od stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu. Przy przeciwwskazaniach do leczenia chirurgicznego stosuje się RTH.

#### Nowotwór z podejrzeniem przejścia na szyjkę macicy

W przypadkach operacyjnych pierwotne leczenie chirurgiczne obejmuje rozszerzone usunięcie macicy i przydatków, cytologię otrzewnową, usunięcie miednicznych węzłów chłonnych i pobranie przynajmniej próbek węzłów chłonnych okołoaortalnych. Leczenie uzupełniające zależy od stopnia zaawansowania klinicznego. W przypadkach nieoperacyjnych i przy przeciwwskazaniach do leczenia chirurgicznego stosuje się RTH.

#### Nowotwór z podejrzeniem rozsiewu

W przypadku rozsiewu w obszarze jamy brzusznej (sieć, węzły chłonne, jajniki, otrzewna) stosuje się pierwotne leczenie chirurgiczne (usunięcie macicy i przydatków, sieci większej oraz węzłów chłonnych okołoaortalnych, cytologia otrzewnowa i maksymalne zmniejszenie masy guzów pozostawionych w jamie otrzewnej). W przypadku nacieków w miednicy mniejszej (pochwa, pęcherz moczowy, jelito proste, przymacicza) jest wskazana RTH, ewentualnie chirurgia z brachyterapią lub CTH. W przypadkach przerzutów do wątroby i ognisk poza jamą brzuszną należy rozważyć paliatywne usunięcie macicy z przydatkami, HTH i/lub CTH. Względny wskazaniem do leczenia systemowego jest rozsiew poza zasięgiem terapii miejscowej. Wpływ CTH na przeżycia ogólne jest dyskusyjny i najbardziej racjonalne wydaje się ograniczenie stosowania do grupy chorych z obecnością objawów upośledzających jakość życia. Do najbardziej aktywnych leków cytotoksycznych należą doksorubicyna, pochodne platyny i taksoidy. Częstość odpowiedzi na CTH z zastosowaniem schematów dwulekowych (doksorubicyna z cisplatyną, karboplatyna z paklitakselem) wobec monoterapii jest większa. Dodanie paklitakselu do schematów dwulekowych zwiększa toksyczność leczenia. W metaanalizie badań z randomizacją wykazano znamienne wydłużenie czasu do progresji u chorych leczonych schematami wielolekowymi, bez znamiennego wpływu na przeżycia ogólne.

#### Leczenie w poszczególnych stopniach zaawansowania

Stopień I – leczenie chirurgiczne i RTH uzupełniająca lub RTH wyłączna. Leczenie chirurgiczne polega na wycięciu macicy z obustronnym usunięciem przydatków, selektywnej limfadenektomii miednicznej i okołoaortalnej. Wskazania do selektywnej limfadenektomii dotyczą chorych z:

- rozpoznaniem raka jasnokomórkowego, surowiczego, płaskonabłonkowego lub endometrioidalnego G2 i G3;



- naciekaniem mięśnia macicy powyżej 1/2 grubości;
- naciekaniem szyjki macicy;
- guzem o wielkości powyżej 2 cm;
- ogniskami nowotworu poza macicą.

Decyzję o zastosowaniu uzupełniającej RTH należy podjąć po określeniu ryzyka nawrotu na podstawie badania mikroskopowego materiału operacyjnego. Wskazaniem do zastosowania pooperacyjnej teleterapii i brachyterapii jest wysoki stopień złośliwości histologicznej (G3) lub naciekanie mięśniówki powyżej połowy jej grubości (IB FIGO, 2009 r.). Wyłączna RTH jest stosowana u chorych niekwalifikujących się do operacji lub niewyrażających zgody na zabieg chirurgiczny.

Uzupełniająca CTH może zmniejszać częstość rozsiewu do narządów odległych i powinna być rozważana w skojarzeniu z RTH u chorych w stopniu IB z guzami G3.

Stopień II — postępowanie skojarzone (leczenie chirurgiczne i RTH). Leczenie chirurgiczne polega na radykalnej histerektomii z limfadenektomią miedniczną i okołoaortalną. W skład leczenia skojarzonego mogą wchodzić: wycięcie macicy z obustronnym usunięciem przydatków + selektywna limfadenektomia miedniczna i okołoaortalna z badaniem węzłów paraaortalnych w czasie operacji oraz RTH (brachyterapia i teleterapia). W leczeniu raka endometrium w II stopniu zaawansowania obecnie odstępuje się od RTH przedoperacyjnej na rzecz pooperacyjnej. Uzupełniająca CTH zmniejsza częstość rozsiewu do narządów odległych i może być rozważana w skojarzeniu z RTH u chorych z nowotworem w stopniu II i G3.

Stopień III — RTH oraz ewentualnie uzupełniająca HTH (chemiohormonoterapia w ramach kontrolowanych badań klinicznych). Po zakończeniu napromieniania należy rozważyć możliwość radykalnego leczenia operacyjnego. Uzupełniająca CTH może zmniejszać ryzyko rozsiewu i jest rozważana w skojarzeniu z RTH u chorych z guzami G3 i/lub naciekaniem przymaciczy oraz przerzutami w węzłach chłonnych miednicy u chorych poddanych radykalnemu leczeniu.

Stopień IV — leczenie systemowe. Terapią z wyboru u chorych z rozsiałym rakiem endometrium o najniższym stopniu złośliwości histologicznej jest HTH. Leczenie systemowe w stadium uogólnienia powinno się prowadzić przede wszystkim w ramach dobrze zaplanowanych badań klinicznych.

#### Rak surowiczy brodawczakowaty

Protokół operacyjny jest analogiczny do stosowanego w raku jajnika. W celu oceny zaawansowania konieczne są: usunięcie macicy i przydatków oraz węzłów chłonnych miedniczych i okołoaortalnych, wykonanie cytologii otrzewnowej, usunięcie sieci większej, a także wykonanie biopsji otrzewnej (z powierzchnią przepony włącznie). Leczenie uzupełniające stosuje się już od stopnia IA według FIGO; istotną rolę odgrywa CTH.

#### Nowotwór uogólniony

Postępowanie w uogólnionym raku endometrium ma charakter paliatywny. Poza farmakoterapią powinno uwzględniać paliatywną RTH przerzutów i leczenie wspomagające. W farmakoterapii pierwszoplanową rolę odgrywa HTH (zwłaszcza u chorych bez objawów z niewielką dynamiką choroby). Czynniki predykcyjnymi odpowiedzi są: ekspresja hormonalnych receptorów steroidowych w komórkach raka, stopień zróżnicowania G1, długi okres wolny od nawrotu oraz obecność pojedynczych przerzutów i ich umiejscowienie (płuca). Stosuje się progestageny (odpowiedź u 10–60% chorych) lub tamoksyfen (odpowiedź u ok. 20% chorych). Wszystkie progestageny mają zbliżoną wartość — najczęściej stosuje się octan medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg) i megestrol (dobowa dawka 160 mg). Stosowanie wyższych dawek octanu medroksyprogesteronu nie ma uzasadnienia. Alternatywnym postępowaniem jest podawanie tamoksyfenu (dobowa dawka 40 mg) w skojarzeniu z octanem medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg).

Skuteczność CTH jest ograniczona — zwykle nie poprawia jakości życia i nie wydłuża przeżycia chorych. Chemioterapię można rozważać u chorych w dobrym stanie sprawności z opornością na HTH. Do aktywnych leków należą: cisplatyna, karboplatyna, doksorubicyna i paklitaksel (odpowiedzi w granicach 20–35%). Schematy wielolekowe dają wyższy odsetek odpowiedzi, ale nie wydłużają czasu trwania odpowiedzi.

#### Leczenie nawrotów

W przypadku wznowy w obrębie miednicy po pierwotnym leczeniu chirurgicznym należy rozważyć chirurgiczną terapię ratującą i/lub RTH. Nawroty w obrębie miednicy po pierwotnej RTH występują rzadko, a postępowanie jest przedmiotem kontrowersji (leczenie chirurgiczne pozwala na uzyskanie długotrwałej kontroli u ok. 20% chorych).

#### Badania kontrolne po zakończeniu leczenia

Jedynie chore z grupy wysokiego ryzyka (stopień zaawansowania > IB, G3 oraz rak płaskonabłonkowy, jasnokomórkowy, surowiczny i brodawczakowaty lub mięsak, stan po RTH) wymagają ścisłej kontroli po radykalnej terapii chirurgicznej. W razie podejrzenia nawrotu, przed podjęciem decyzji o leczeniu należy wykonać pełen zestaw badań pozwalających na określenie wskazań do terapii ratującej.

Kontrole w wymienionej grupie powinny być przeprowadzane co 4 miesiące przez 2 lata po leczeniu, a potem do 5 lat co 6 miesięcy (badania zestawione, morfologia i biochemia krwi oraz, raz w roku, RTG klatki piersiowej oraz KT jamy brzusznej i miednicy).

## 2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Brak danych.

## 2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

#### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

##### Pazopanib:

- Kod ATC: L01XE11
- Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, pozostałe leki przeciwnowotworowe,
- inhibitory kinaz białkowych
- Postać farmaceutyczna: Tabletki powlekane.
- Mechanizm działania:
  - Pazopanib jest podawanym doustnie silnym, o wielokierunkowym działaniu, inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR)-1, -2, i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)- $\alpha$  i  $\beta$  oraz receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), z wartościami IC<sub>50</sub> wynoszącymi odpowiednio 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nM. W doświadczeniach nieklinicznych pazopanib hamował sposób zależny od dawki indukowaną przez ligandy autofosforylacji 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.
- Dawkowanie:
  - Leczenie produktem Votrient (pazopanib) może być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.
  - Dorośli
  - Zalecana dawka pazopanibu w leczeniu RCC lub STS wynosi 800 mg raz na dobę.
  - Modyfikacja dawki
  - 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.
  - Dzieci i młodzież
  - Pazopanibu nie należy stosować dzieci w wieku poniżej 2 lat ze względów bezpieczeństwa
  - związanych z wzrostem i dojrzewaniem narządów (patrz punkty 4.4 i 5.3). Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pazopanibu u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat nie zostało ustalone (patrz punkt 5.1). Brak dostępnych danych.
  - Pacjenci w podeszłym wieku

- 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.
- Zaburzenia czynności nerek
- 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.
- Zaburzenia czynności wątroby
- Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oparte są na badaniach farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia (patrz punkt 5.2). Przed i w trakcie leczenia pazopanibem należy u wszystkich pacjentów przeprowadzić badania czynności wątroby aby sprawdzić, czy nie występują u nich zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożności konieczne jest ściśle monitorowanie tolerancji leczenia. U pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami wyników prób wątrobowych (określanymi albo jako prawidłowe stężenie bilirubiny oraz dowolny stopień podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) lub zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośrednio (> 35%) do 1,5 x górnej granicy normy (GGN), niezależnie od aktywności AIAT) zalecana dawka pazopanibu to 800 mg 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 AIAT) zaleca się zmniejszenie dawki do 200 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).
- Stosowanie pazopanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako stężenie bilirubiny całkowitej > 3 x GGN, niezależnie od aktywności AIAT). W celu uzyskania informacji dotyczących kontrolowania czynności wątroby oraz dostosowania dawki u pacjentów, u których produkt wykazał działanie hepatotoksyczne, patrz punkt 4.4.
- Sposób podawania
- Pazopanib należy przyjmować bez jedzenia, co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku. Tabletki produktu Votrient należy połykać całości, popijając
- wodą; nie należy ich łamać ani kruszyć (patrz punkt 5.2).
- Przeciwwskazania:
  - Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
  - Wpływ na wątrobę
  - Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby (w tym przypadki śmiertelne) podczas stosowania pazopanibu. Podczas stosowania pazopanibu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożności konieczne jest ściśle monitorowanie. U pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami wyników prób wątrobowych (określanymi albo jako prawidłowe stężenie bilirubiny oraz dowolny stopień podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) lub zwiększenie stężenia bilirubiny do 1,5 x górnej granicy normy (GGN), niezależnie od aktywności AIAT) zalecana dawka pazopanibu to 800 mg na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako zwiększenie stężenia bilirubiny > 1,5 x do 3 x GGN, niezależnie od aktywności AIAT) zalecane jest stosowanie zmniejszonej dawki 200 mg pazopanibu (patrz punkty 4.2 i 5.2). Stosowanie pazopanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej > 3 x GGN, niezależnie od aktywności AIAT) (patrz punkt 4.2 i 5.3). U tych pacjentów ekspozycja na dawkę 200 mg jest wyraźnie zmniejszona, chociaż wykazująca dużą zmienność, z

wartościami uznawanymi za niewystarczające do uzyskania odpowiedniego efektu klinicznego.

- o Nadciśnienie tętnicze
- o W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu, wystąpiły przypadki nadciśnienia tętniczego, w tym po raz pierwszy rozpoznane epizody objawowego zwiększenia ciśnienia krwi (przełomu nadciśnieniowego). Przed rozpoczęciem stosowania pazopanibu należy uzyskać właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego. Należy kontrolować stan pacjentów w celu wykrycia nadciśnienia tętniczego wkrótce po rozpoczęciu leczenia (nie później niż po tygodniu od rozpoczęcia stosowania pazopanibu), a następnie z dużą częstotliwością w celu zapewnienia kontroli ciśnienia. Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (ciśnienie skurczowe  $\geq 150$  lub ciśnienie rozkurczowe  $\geq 100$  mm Hg) wystąpiło na początku leczenia (około 40% przypadków wystąpiło do dnia 9. a około 90% przypadków wystąpiło w trakcie pierwszych 18. tygodni). Ciśnienie tętnicze należy kontrolować i leczyć szybko jednocześnie stosując leczenie obniżające ciśnienie krwi i modyfikując dawki pazopanibu (przerwanie lub wznowienie leczenia z zastosowaniem zmniejszonej dawki oparte na ocenie klinicznej) (patrz punkty 4.2 i 4.8). Należy zaprzestać stosowania pazopanibu w razie stwierdzenia przełomu nadciśnieniowego lub ciężkiego nadciśnienia tętniczego utrzymującego się pomimo leczenia hipotensyjnego i zmniejszenia dawki pazopanibu.

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Pazopanib wskazany jest w:

- Rak nerkowokomórkowy (ang. Renal Cell Carcinoma, RCC)
- Produkt Votrient jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC).
- Mięsaki tkanek miękkich (ang. Soft tissue sarcoma, STS)
- Produkt Votrient jest wskazany w leczeniu 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. Skuteczności i bezpieczeństwa pazopanibu oceniano w poszczególnych podtypach histologicznych STS.

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy zastosowania pazopanibu w rozpoznaniu któremu odpowiada kod ICD-10 C54.9 (nowotwór złośliwy trzonu macicy, nieokreślone). Rozpoznanie to nie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych dla pazopanibu.

W związku z powyższym stosowanie pazopanibu w nowotworach złośliwych trzonu macicy, nieokreślone jest zastosowaniem poza wskazaniami (off-label).

### 2.3.2. Opis świadczeń alternatywnych

Według zaleceń NCCN 2014 w monoterapii nowotworów macicy zalecane są: dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, gemcytabina, ifosfamid, doksorubicyna liposomalna, pazopanib, temozolomid, winorelbina (kategoria 2B), docetaksel (kategoria 3).

### 2.3.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Pazopanib we wskazaniu nowotwór złośliwy trzonu macicy, nieokreślone nie był przedmiotem oceny Agencji.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/> (data dostępu 25.03.2014 r.)

### 2.3.4. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną



Tabela 1 Technologie podlegające ocenie AOTM

Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>pazopanib</b>	
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 60/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r. w sprawie niezasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego</p> <p>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.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>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 sunityn b. 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.</p> <p>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.</p>	<p>Rekomendacja nr 49/2011 w sprawie zakwalifikowania świadczenia o pieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego</p> <p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> 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-PL-460-8365-353/GB/10).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup>, iż niezasadne jest zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.</p> <p>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 krótkich 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.</p>
<p><b>Stanowisko RP nr 105/2012 z dn. 30.10.2012</b></p> <p>w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Votrient (pazopanib), EAN 909990764877, we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Votrient (pazopanib) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie raka nerki pazopanibem”.</p> <p>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.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Rada stwierdza, że w I linii leczenia raka nerkowo komórkowego pazopanib ma podobną skuteczność jak sunityn b, 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.</p>	<p>Rekomendacja nr 96/2012 z dnia 30 października 2012 r.</p> <p>w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 200 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990764884 w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki pazopanibem”</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup> nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 200 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990764884 w ramach nowego programu lekowego „Leczenie raka nerki pazopanibem”.</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych preparatu Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 200 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990764884 w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „Leczenie raka nerki” w I i II linii leczenia zaawansowanego raka nerki po nieskutecznym leczeniu cytokinami.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>W ocenie Prezesa Agencji, oceniana technologia medyczna powinna zostać objęta refundacją w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie raka nerki” w I i II linii (po nieskutecznym leczeniu cytokinami) leczenia.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości, iż w I linii leczenia raka nerkowokomórkowego pazopanib ma podobną skuteczność (na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy tymi lekami), przy lepszej tolerancji i mniejszej liczbie poważnych działań niepożądanych niż obecnie stosowany w tym wskazaniu sunitynib.</p> <p>W odniesieniu do stosowania pazopanibu w II linii leczenia obserwowano mniejszą liczbę działań niepożądanych w porównaniu z terapią sorafenibem. Porównanie pośrednie skuteczności klinicznej obu terapii nie wykazało znamienych różnic w przeżyciu bez progresji choroby, w obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz w przeżyciu całkowitym. Ponadto koszt terapii pazopanibem jest niższy niż koszt terapii sorafenibem, co wskazuje na zasadność jego finansowania w II linii leczenia, po nieskutecznym leczeniu cytokinami.</p> <p>Lek powinien być objęty nową grupą limitową i wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego.</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji podziela uwagę Rady iż zaproponowany mechanizm podziału ryzyka jest mało efektywny i należy skonstruować ofertę w sposób skutkujący realnym obniżeniem kosztu terapii</p>

Uchwała/Stawisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 186/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie oceny leku Votrient (pazopanib) (EAN 5909990764877) we wskazaniu leczenia mięsaków tkanek miękkich</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib) w ramach istniejącego programu lekowego we wskazaniu leczenia mięsaków tkanek miękkich, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Wnioskodawca zaproponował akceptowalny instrument dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Votrient (pazopanib) jest stosowany do leczenia mięsaków tkanek miękkich u dorosłych pacjentów z określonymi jego podtypami, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię. Obecnie brak jest standardowej opcji terapeutycznej u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich po progresji leczonych antracyklinami i/lub ifosfamidem (z wyjątkiem trabektedyny w leiomyosarcoma). Liczba i wartość aktualnie dostępnych dowodów naukowych dotyczących pazopanibu jest ograniczona, ale z uwagi na niewielką liczebność i heterogeniczność populacji docelowej, jak również zindywidualizowane postępowanie, uzyskanie większej liczby dowodów naukowych wysokiej jakości jest utrudnione i mało prawdopodobne. Z tego powodu ocena musi opierać się na aktualnie dostępnych danych i opinii ekspertów klinicznych. Opinie ekspertów oraz dostępne dowody naukowe wskazujące na opóźnienie progresji choroby, pozwalają stwierdzić, że pazopanib może być użyteczny w leczeniu ściśle wyselekcjonowanych chorych, z wybranymi podtypami zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich. Pomimo wysokich kosztów uzyskania efektu zdrowotnego, należy zwrócić uwagę, że docelowa liczba chorych jest niewielka, a terapia jest efektywniejsza kosztowo w porównaniu z obecnie finansowaną trabektydyną, co przemawia za zasadnością włączenia Votrientu do istniejącego programu lekowego.</p>	<p>pazopanib dla świadczeniodawcy realizującego program lekowy.</p> <p>Rekomendacja nr 117/2013 z dnia 9 września 2013 r.</p> <p>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p> <p>w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib) 200 mg, 30 tabl.; Votrient (pazopanib) 200 mg, 90 tabl.; Votrient (pazopanib) 400 mg, 30 tabl.; Votrient (pazopanib) 400 mg, 60 tabl. we wskazaniu wynajmującym ze złożonych wniosków refundacyjnych i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: leczenie mięsaków tkanek miękkich.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib) 200 mg, 30 tabl. EAN 5909990764877; Votrient (pazopanib) 200 mg, 90 tabl. EAN 5909990764884; Votrient (pazopanib) 400 mg, 30 tabl. EAN 5909990764891; Votrient (pazopanib) 400 mg, 60 tabl. EAN 5909990764907 we wskazaniu wynajmującym ze złożonych wniosków refundacyjnych i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: leczenie mięsaków tkanek miękkich.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib) w ramach istniejącego programu lekowego we wskazaniu leczenia mięsaków tkanek miękkich, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Obecnie brak jest standardowej opcji terapeutycznej dla chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich po progresji leczonych antracyklinami i/lub ifosfamidem (z wyjątkiem trabektedyny w leiomyosarcoma). Z uwagi na heterogeniczność populacji docelowej, jak również zindywidualizowane postępowanie, liczba dowodów naukowych wysokiej jakości jest ograniczona, a wnioskowanie na ich podstawie o skuteczności pazopanibu w porównaniu z komparatorami jest utrudnione. Stąd też ocena musi opierać się na aktualnie dostępnych danych i opiniach ekspertów klinicznych. Wskazują one na opóźnienie progresji choroby w wyniku stosowania Votrientu. Pozwalają stwierdzić, że pazopanib może być użyteczny w leczeniu ściśle wyselekcjonowanych chorych, z wybranymi podtypami zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich. Pomimo wysokich kosztów uzyskania efektu zdrowotnego, należy zwrócić uwagę, że docelowa liczba chorych jest niewielka, a wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania pazopanibu z obecnie finansowaną trabektydyną wykazały, że pazopanib jest opcją tańszą, co przemawia za zasadnością włączenia Votrientu do istniejącego programu lekowego.</p>
<b>letrozol</b>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie letrozolu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie letrozolu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9 (nowotwory złośliwe trzonu macicy, nieokreślone) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Podawanie letrozolu w wymienionym wskazaniu dotyczyło w praktyce kilku chorych w skali roku. Istnieją skutecznie działające komparatory dla wymienionej technologii, ale może być ona lekiem trzeciego rzutu.</p>	<p>Rekomendacja nr 2/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie letrozolu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C54.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej</p> <p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie letrozolu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne dalsze finansowanie letrozolu w wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9 (nowotwór trzonu macicy, nieokreślone).</p> <p>Wyniki przeglądu Altman 2012 sugerują skuteczność letrozolu w leczeniu podścieliskowego mięsaka endometrium, przy niskiej częstotliwości występowania działań niepożądanych. Wytyczne i rekomendacje zagranicznych organizacji klinicznych (Alberta Health Services, European Society for Medical Oncology, National Comprehensive Cancer Network) potwierdzają skuteczność leku, wymieniając letrozol jako jedną z opcji w leczeniu zawężonej grupy złośliwych nowotworów macicy.</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/> (data dostępu 25.03.2014 r.)

### **3. Opinie ekspertów**

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o przygotowanie stanowiska do 3 ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii. Nie uzyskano opinii od żadnego z ekspertów.



## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

W bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych dotyczących zastosowania pazopanibu we wskazaniu nowotwór złośliwy trzonu macicy, nieokreślone (ICD-10 C54.9).

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwaniem objęto m.in. strony internetowe:

- GIN <http://www.g-i-n.net/>
- Anglia i Walia - NICE <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- Australia - NHMRC <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>
- Francja - Prescrire International (ang) <http://www.prescrire.org/>
- Francja - Revue Prescrire [www.english.prescrire.org](http://www.english.prescrire.org)
- KCE - Belgian Federal Health Care Knowledge Centre <http://kce.fgov.be>
- NGC - National Guideline Clearinghouse [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
- Nowa Zelandia - New Zealand Guidelines Group <http://www.nzgg.org.nz/search>
- Szkocja SIGN <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- Trip DataBase [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com)

Oraz strony towarzystw i organizacji naukowych.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: *uterine, carcinoma, pazopanib, endometrial*

Data wyszukiwania: 6.03.2014

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów macicy. Tylko w jednej rekomendacji – NCCN (National Comprehensive Cancer Network) z 2014 roku zalecane jest stosowanie pazopanibu w rakach macicy,

**Tabela 4 Rekomendacje kliniczne**

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Alberta Health Services (Kanada) 2013	mięsak macicy	<p>“U pacjentów u których nowotwór wykazuje ekspresję receptorów estrogenowych oraz/lub progesteronowych, należy rozważyć zastosowanie terapii hormonalnej. Zastosowanie mają: analogi GnRH (np. leuprorelina, Zoladex), AI (np. anastrozol, letrozol), progestageny (np. octan medroksyprogesteronu, octan megestrolu).</p> <p>Opcje paliatywnej chemioterapii</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie ma standardowy schematów chemioterapii.</li> <li>• Środki, które można stosować: doksorubicyna, ifosamid, gemcytabinę, docetaksel, trabektedyny, dakarbazynę i cisplatyna.</li> <li>• Chemioterapia skojarzona powinna być stosowana wyłącznie u pacjentek sprawnych.</li> </ul>
ESMO 2012 (Europa)	rak śluzówki macicy	<p>“HTH jest rekomendowana jedynie w przypadku nowotworów pochodzenia endometrialnego, głównie stosuje się progestageny, ale podaje się również tamoksyfen oraz AI. Czynniki predykcyjnymi odpowiedzi są: stopień dobrze zróżnicowanie guza, długi okres wolny od nawrotu oraz</p>

		położenie oraz rozmiar przerzutów poza miednicę (w szczególności do płuc). OR dla progestagenów wynosi około 25%.
NCCN (USA) 2014	nowotwory macicy	<p>“W leczeniu mięsaka macicy zalecane jest stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chemioterapia skojarzona: docetaksel i gemcytabina (preferowane w Iraku gładkokomórkowym, doksorubicyna i fosfamid, doksorubicyna i dakarbazyna, gemcytabina i winorelbina.</li> </ul> <p>W monoterapii zalecane są: dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, gemcytabina, ifosfamid, doksorubicyna liposomalna, pazopanib, temozolomid, winorelbina (kategoria 2B), docetaksel (kategoria 3).</p> <p>W przypadku terapii hormonalnej zalecane są (tylko ESS): octan medroksyprogesteronu, octan megestrolu, inhibitory aromatazy, analogi GnRH.</p>
PUO (Polska) 2013	Rak trzonu macicy	<p>„Postępowanie w uogólnionym raku endometrium ma charakter paliatywny. Poza farmakoterapią powinno uwzględniać paliatywną RTH przerzutów i leczenie wspomagające. W farmakoterapii pierwszoplanową rolę odgrywa HTH (zwłaszcza u chorych bez objawów z niewielką dynamiką choroby). Czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi są: ekspresja hormonalnych receptorów steroidowych w komórkach raka, stopień zróżnicowania G1, długi okres wolny od nawrotu oraz obecność pojedynczych przerzutów i ich umiejscowienie (płuca). Stosuje się progestageny (odpowiedź u 10–60% chorych) lub tamoksyfen (odpowiedź u ok. 20% chorych). Wszystkie progestageny mają zbliżoną wartość – najczęściej stosuje się octan medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg) i megestrol (dobowa dawka 160 mg). Stosowanie wyższych dawek octanu medroksyprogesteronu nie ma uzasadnienia. Alternatywnym postępowaniem jest podawanie tamoksyfenu (dobowa dawka 40 mg) w skojarzeniu z octanem medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg).”</p>

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Wyszukiwaniem objęto m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé <http://www.has-sante.fr>
- SMC – Scottish Medicines Consortium <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care <http://www.health.gov.on.ca>
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health <http://www.cadth.ca/en/search/advanced>
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> ;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/public-summary-documents-by-product>;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence <http://www.nice.org.uk>

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: *pazopanib, uterine, endometrial*

Data wyszukiwania: 6.03.2014

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych pazopanibu we wskazaniu nowotwór złośliwy trzonu macicy.

## 5. Analiza kliniczna

### 5.1. Metodologia analizy klinicznej

Na podstawie kryteriów włączenia założono, iż do analizy klinicznej zostaną włączone publikacje pełnotekstowe, anglojęzyczne, dotyczące przeglądów systematycznych i randomizowanych badań klinicznych, w których uczestniczyli chorzy z rozpoznaniem wg ICD-10 określonym zleceniem Ministra Zdrowia. Nie stosowano ograniczeń odnośnie wieku uczestników badań i komparatora. W przypadku braku badań spełniających wyżej wymienione kryteria włączenia w analizie klinicznej przedstawione zostaną wyniki dostępnych badań o możliwie najwyższej jakości dowodów naukowych.

W dniach 13-14 marca 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach Medline via PubMed, Embase via Ovid i Cochrane Library. Zweryfikowano także spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania publikacji powiązanych z rozpatrywaną tematyką.

Nie odnaleziono badań spełniających powyższe kryteria wyszukiwania.

Należy podkreślić fakt, że brak jest wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych (RCT III fazy) oceniających stosowanie pazopanibu we wspomnianym wskazaniu.

Przeprowadzono także przegląd bazy danych ClinicalTrials.gov w celu odnalezienia prowadzonych badań klinicznych dotyczących stosowania pazopanibu w nowotworach trzonu macicy. Jako słowa kluczowe wykorzystano: *pazopanib*, *uterine*. Łącznie odnaleziono 5 rekordów. Jednakże na tej podstawie nie zidentyfikowano żadnych zakończonych badań dotyczących wnioskowanego wskazania.

Tabela 5 Kryteria wyszukiwania

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z nowotworami macicy	brak
Interwencja	Pazopanib	brak
Komparatory	Dowolne	brak
Punkty końcowe	m.in. współczynnik odpowiedzi, przeżycie całkowite, czas trwania leczenia	brak
Typ badań	Randomizowane badania prospektywne, serie przypadków, badania retrospektywne,	brak
Inne kryteria	brak	

Odnaleziono jedno badanie II fazy Campos 2014 nie poddane ostatecznej weryfikacji.

### 5.2. Wyniki analizy klinicznej

#### 5.2.1. Skuteczność i bezpieczeństwo

##### Campos 2014

Jednośrodkowe badanie kliniczne mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pazopanibu u pacjentów ze mięsakiem macicy.

Pacjenci zakwalifikowani do badania byli już po zastosowaniu I linii leczenia nowotworu – chemioterapii i/lub radioterapii. Warunkiem kwalifikacji był dobry stan szpiku kostnego, nerek, wątroby i funkcji neurologicznych. Pacjenci z chorobami układu krążenia, niekontrolowanymi chorobami OUN, krawieniami i zwiększonym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacji przewodu pokarmowego nie byli zakwalifikowani do badania.

Pazopanib podawany był w dawce 800 mg na dobę doustnie przez 4 tygodnie (28 dni, 1 cykl). Leczenie było kontynuowane do momentu wystąpienia działań niepożądanych lub do progresji choroby.

Kontynuowanie leczenia oparto na badaniu hematologicznym, opartym na bezwzględnej liczbie neutrofilii (ANC) i kolejnych cyklach terapii zostało zainicjowane po ANC wynoszącej 1500 komórek / mcl liczbę płytek krwi 179 100000 / MCL. Terapia może zostać opóźniona do maksymalnie dwóch tygodni. Pacjenci, u których nie udało się odzyskać odpowiedniej liczby w tym dwutygodniowym okresie usuwano z badania. Niehematologiczne oceny toksyczności to ocena: nadciśnienia, neuropatii obwodowej, objawy endokrynologiczne, objawy metaboliczne, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i czynności serca oceniane były przed każdym cyklem. Dwa zmniejszenia dawki było dozwolone podczas procesu. Oceny odpowiedzi były wykonywane przez obrazowania CT co osiem tygodni.

W ciągu roku kwalifikowało się 22 pacjentów do badania po ocenie typu komórek ostatecznie grupa liczyła 19 pacjentów, u jednego pacjenta nie wykonano leczenia. Mediana wieku wynosiła 69 lat (od 50 do 79 lat). Dziesięciu pacjentów (53%) otrzymał jedną linię terapii i dziewięciu pacjentów (47%) otrzymała dwa wcześniejsze linie leczenia. Leczenie chemoterapeutyczne stosowane wcześniej polegało na podawaniu: karboplatyny i paklitakselu, ifosfamid i paklitakselu, iksabepilonu, kombinacja liposomalna doksorubicyna, karboplatyny i docetakselu. U 57% pacjentów zastosowano wcześniej napromieniowanie.

Średnia liczba cykli pazopanibu wynosiła 2 cykle (od 1 do 9). Żaden z pacjentów nie miał częściowej ani całkowitej odpowiedzi (90% CI: 0%, 14,6%), Mediana PFS wyniosła 2.0 miesiące (pierwszy i trzeci kwartał wyniósł odpowiedni 1,6 i 4,0 miesiące). Odsetek obiektywnych odpowiedzi 6-miesięcznego PFS. Mediana OS wyniosła 8,7 miesiąca. (od 2,6 do 14 miesięcy)

U sześciu pacjentów (32%) wystąpiła klasa 3 toksyczności: niedokrwistość, biegunka, krwawienie z odbytu, zmęczenie, zmiany w badaniach czynnościowych wątroby, odwodnienia, hiperglikemii, hiponatremia, ból głowy, zaburzenia pamięci i nadciśnienie. U trzech pacjentów (16%) wystąpiła klasa 2 toksyczności: zaobserwowano nadciśnienie tętnicze. U dwóch pacjentów wystąpiła 4 klasa toksyczności: niedokrwistość, i zaburzenia metaboliczne. Dwóch pacjentów usunięto z próby z powodu zdarzeń niepożądanych i pięciu pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, ze względu na toksyczność

Pazopanib wykazał minimalną aktywność jako lek 2 lub 3 rzutu w leczeniu zaawansowanego mięsaka rak macicy.

Tabela 6 Reakcje toksyczne, zgłaszane podczas chemioterapii – źródło: Campos 2014

Toksyczności	Klasa toksyczności			
	1	2	3	4
Leukopenia	8	1		
Małopłytkowość	2			
Neutropenia	9	1		
Niedokrwistość	4	1	2	
Inne badania: (LFT wzniesienie, kreatynina)	4	5	1	
Kardiologiczne	1			
Pokarmowe	11	3	1	1
Ogólne (konstytucyjne)	9	3	1	
Metabolizm / żywienie	3	2	3	1
Mięśniowo-szkieletowego / tkanki łącznej	3			
Układ nerwowy	4	1	2	
Psychiatryczne	1			
Niewydolność / nietrzymanie moczu	0	1		
Ginekologiczny	1	1		

Oddechowego / klatki piersiowej / śródpiersia	4			
Skóra / podskórnie 3 3 0 0 19	3	3		
Zaburzenia naczyniowe (nadciśnienie) 2 3 3 0 19	2	3	3	

### 5.2.2. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

W dniu 15 marca 2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania docetakselu na stronach URPL, EMA i FDA, jednak w jego wyniku nie odnaleziono żadnych komunikatów.

#### **Bezpieczeństwo na podstawie ChPL**

Najważniejsze ciężkie działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych u pacjentów z RCC i STS obejmowały: przemijające napady niedokrwienne, udar niedokrwienno mózgu, niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca i mózgu, 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. Inne istotne ciężkie działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach u pacjentów z STS obejmowały żylna powikłania zakrzepowo-zatorowe, zaburzenia czynności lewej komory i odmęopłucnową.

Do zdarzeń prowadzących do zgonu, które uznano za potencjalnie związane ze stosowaniem pazopanibu, należały: krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z płuc/krwiopłucie, zaburzenia czynności wątroby, perforacja przewodu pokarmowego i udar niedokrwienno mózgu.

Do najczęstszych działań niepożądanych (występujących u co najmniej 10% pacjentów) dowolnego stopnia, obserwowanych w badaniach u pacjentów z RCC i STS, należały: biegunka, zmiana koloru włosów, hipopigmentacja skóry, złuszczająca wysypka, nadciśnienie tętnicze, nudności, ból głowy, uczucie zmęczenia, jądłowstręt, wymioty, zaburzenia smaku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zmniejszenie masy ciała, ból, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) u pacjentów z RCC zaliczono (n=1149):

- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Zmniejszenie łaknienia 317 (28%) (n%) 14 (1%)(stopnia 3)
- Zaburzenia układu nerwowego: Zaburzenia smaku 254 (22%), 1 (< 1%)(stopnia 3); Bóle głowy 122 (11%) 11 (< 1%)
- Zaburzenia naczyniowe Nadciśnienie tętnicze 473 (41%) 115 (10%) 1 (< 1%)
- Zaburzenia żołądka i jelit Biegunka 614 (53%) 65 (6%) 2 (< 1%) ,Nudności 386 (34%) 14 (1%) 0 , Wymioty 225 (20%) 18 (2%) 1 (< 1%) , Ból brzucha 139 (12%) 15 (1%) 0
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej : Zmiana koloru włosów 404 (35%) 1 (< 1%) 0 , Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej 206 (18%) 39 (3%) 0 ,, Łysienie 130 (11%) 0 0 , Wysypka 129 (11%) 7 (< 1%) 0
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania : Uczucie zmęczenia 415 (36%) 65 (6%) 1 (< 1%)

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) u pacjentów z RCC zaliczono (n=1149):

- Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): Ból nowotworowy 121 (32%) 32 (8%) 0
- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Leukopenia 106 (44%) 3 (1%) 0, Małopłytkowość 86 (36%) 7 (3%) 2 (< 1%), Neutropenia 79 (33%) 10 (4%) 0
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Zmniejszenie łaknienia 108 (28%) 12 (3%) 0, Hiperalbuminemia 81 (34%) 2 (< 1%) 0
- Zaburzenia układu nerwowego: Zaburzenia smaku 79 (21%) 0 0, Bóle głowy 54 (14%) 2 (< 1%) 0
- Zaburzenia naczyniowe: Nadciśnienie tętnicze 152 (40%) 26 (7%) 0

- Zaburzenia żołądka i jelit: Biegunka 174 (46%) 17 (4%) 0, Nudności 167 (44%) 8 (2%) 0, Wymioty 96 (25%) 7 (2%) 0, Ból brzucha 55 (14%) 4 (1%) 0, Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej 41 (11%) 1 (< 1%) 0
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Zmiana koloru włosów 93 (24%) 0 0, Hipopigmentacja skóry 80 (21%) 0 0, Złuszczająca wysypka 52 (14%) 2 (< 1%) 0
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Uczucie zmęczenia 178 (47%) 34 (9%) 1 (< 1%)

## URPL

Na stronie internetowej URPL odnaleziono Komunikat z dnia 25 czerwca 2013 r. skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący leku Votrient (pazopanib). Zwrócono w nim uwagę na obserwowane często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) w czasie leczenia pazopanibem nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczące czynności wątroby i niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) stwierdzane przypadki niewydolności wątroby, w tym zakończone zgonem.

Zwrócono uwagę na konieczność:

1. częstszego, niż to zalecano wcześniej kontrolowania wskaźników czynności wątroby w surowicy w ciągu pierwszych 9 tygodni leczenia
2. kontroli wskaźników czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia pazopanibem i następnie w 3., 5., 7. i 9. Tygodniu
3. wykonania kolejnych badań w 3. i 4. miesiącu leczenia, a potem w zależności od potrzeby
4. w przypadku potwierdzenia podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych zaleca się intensywniejszą kontrolę i czasowe lub stałe przerwanie leczenia, zgodnie z ChPL.

Komunikat tej samej treści MHRA.

Źródło: [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/4608/original/VotrientDDL\\_GSK\\_FINAL.pdf?1373971223](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4608/original/VotrientDDL_GSK_FINAL.pdf?1373971223). (data dostępu 26.08.2013 r.), <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/plp/documents/drugsafetymessage/con300328.pdf> (data dostępu 15.03.2014 r.)

## MHRA

Komunikat dotyczący Votrientu® z marca 2013 podtrzymuje umieszczenie pazopanibu na liście leków oznaczonych „czarnym trójkątem” – leków dopuszczonych do obrotu na terenie Wlk. Brytanii i będących pod intensywnym nadzorem MHRA.

## FDA

W informacjach dotyczących bezpieczeństwa stosowania pazopanibu odnalezionych na stronie internetowej FDA (kwiecień 2012) powtarzają się ostrzeżenia o hepatotoksycznym działaniu leku, występowaniu zaburzeń czynności serca, incydentach krwotocznych, tętnicznych incydentach zakrzepowych, żylnych powikłaniach zakrzepowo-zatorowych, perforacjach i przetokach w obrębie przewodu pokarmowego, występowaniu zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) /zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS), nadciśnienia.

W komunikacie z listopada 2012 r. dodano informacje dotyczące populacji pediatrycznej. Bezpieczeństwo i efektywność leku w tej populacji nie zostały ustalone.

Biorąc pod uwagę mechanizm działania pazopanibu oraz może wywierać znaczący wpływ na wzrost organów i ich dojrzewanie we wczesnym okresie rozwoju, pazopanib nie powinien być stosowany u dzieci poniżej 2 lat i młodzieży.

Źródło: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm303649.htm> (data dostępu 15.03.2014 r.)



## 6. Analiza ekonomiczna

### 6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pazopanibu w nowotworach złośliwych trzonu macicy, nieokreślone.

### 6.2. Przedstawienie metodyki i modelu

Warunkiem wykonania Analizy Ekonomicznej jest posiadanie danych kosztowych i dotyczących efektów zdrowotnych. Brak badań które wskazują na różnicę w efektach zdrowotnych pomiędzy pazopanibem i potencjalnym komparatorem. Odnalezione badanie Campos 2014 jest badaniem jednoramiennym bez zastosowanych komparatorów. Dostępne są jedynie badania jednoramienne, nieporównawcze które nie pozwalają na pozyskanie danych dotyczących wskaźnika efektywności wyrażonego w jednostkach naturalnych a także na przeprowadzenie obliczeń wskaźnika zyskanych lat życia LYG (ang. life years gained) lub QALY (ang. quality adjusted life years).

Brak danych dotyczących wielkości inkrementalnych kosztów, do których oszacowania wymagane są dane dotyczące dawkowania, liczby cykli, a także koszt zużytych leków. Przyjęcie powyższych danych (efekty, koszty) dla innego wskazania (trzon macicy) byłoby obarczone wysoką niepewnością i podważałoby wiarygodność analizy. W związku z tym odstąpiono od wykonania Analizy Ekonomicznej

Z uwagi na niemożność określenia komparatora wykonanie analizy minimalizacji kosztów również jest niemożliwe. Natomiast przyjęcie a priori dowolnego komparatora stanowi na tyle poważne ograniczenie, iż wykonywanie analizy w oparciu o takie założenie wydaje się bezcelowe.



## 7. Analiza wpływu na budżet

### 7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z załącznikiem B.8 i B.10. Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.42), zawierającym zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10), substancja czynna pazopanibum (grupa limitowa: 1110.0) finansowana jest ze środków publicznych w rozpoznaniach: mięsaki taknek miękkich(ICD-10 C48, C49) i rak nerki (ICD-10L C64)

**Tabela 7. Dane dotyczące finansowania pazopanibu w ramach chemioterapii** (opracowanie własne na podstawie Załącznika B B. Leki dostępne w ramach programu lekowego do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.42))

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
Pazopanibum Votrient, tabl. powł., 200 mg	30 tabl	5909990764877	2980,8	3129,84	3129,84	bezpłatne	0
Pazopanibum Votrient, tabl. powł., 200 mg	90 tabl	5909990764884	8942,4	9389,52	9389,52	bezpłatne	0
Pazopanibum Votrient, tabl. powł., 400 mg	30 tabl	5909990764891	5961,6	6259,68	6259,68	bezpłatne	0
Pazopanibum Votrient, tabl. powł., 400 mg	60 tabl	5909990764907	11923,2	12519,36	12519,36	bezpłatne	0

Do chwili ukończenia prac nad raportem nie otrzymano danych z Narodowego Funduszu Zdrowia.

Warunkiem wykonania Analizy Ekonomicznej jest posiadanie danych populacyjnych i kosztowych.

Agencja nie otrzymała danych z NFZ i opinii ekspertów. Odnalezione piśmiennictwo nie wskazuje danych populacyjnych dla rozpatrywanego wskazania. Jedyną informacją dotyczącą populacji chorych jest opinia przedstawiona w ramach raportu (AOTM-BP-431-16-2013-Letrozol-C54.9) ale jej wykorzystanie w analizie dla pazopanibu wydaje się niewłaściwe. Ekspert wskazał liczebność populacji do leczenia tylko i wyłącznie za pomocą letrozolu. Ze względu na brak danych umożliwiających określenie populacji odstąpiono od wykonania analizy skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia. Zgodnie z większością odnalezionych rekomendacji (Alberta Health Services (Kanada) 2013, ESMO 2012 (Europa), PUO (Polska) 2013) pazopanib nie jest rutynowym postępowaniem u chorych z nowotworem złośliwym trzonu macicy, nieokreślone (kod ICD-10: C54.9).

### 7.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wskazujących na finansowanie we wnioskowanym wskazaniu pazopanibu w innych krajach.

## 8. Podsumowanie

### 8.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Nie otrzymano opinii eksperckich.

### 8.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 10.01.2014 roku (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14) dotyczy przygotowania, na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.), rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie pazopanibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C54.9 (nowotwór złośliwy trzonu macicy, nieokreślone).

#### Problem zdrowotny

Rak trzonu macicy (rak endometrium) jest zaliczany do najlepiej rokujących nowotworów złośliwych narządu płciowego kobiety (przeżycie 5-letnie wynosi ogółem ok. 65%). Częstość zachorowań w Polsce wzrasta — w ostatnich latach rejestruje się około 4800 nowych zachorowań rocznie na tego raka (standaryzowany współczynnik zachorowalności — ok. 14,5/100 000). Każdego roku w Polsce na raka trzonu macicy umiera około 950 chorych (standaryzowany współczynnik zgonów — ok. 2,5/100 000). Większość zachorowań występuje u kobiet po menopauzie (75%).

W etiologii podstawowe znaczenie ma nadmierne pobudzenie przez estrogeny bez przeciwstawnego działania progestagenów. Do czynników podwyższonego ryzyka zachorowania należą: otyłość, nadciśnienie tętnicze, niepłodność lub urodzenie tylko jednego dziecka, zaburzenia hormonalne spowodowane hormonalnie czynnymi guzami jajnika (ziarniszczyk, drobnotorbielkowe zwyrodnienie jajników), rodzinne występowanie raka piersi, endometrium i jelita grubego.

Postępowaniem z wyboru u chorych na raka trzonu macicy jest leczenie chirurgiczne. Aby ustalić zaawansowanie choroby, niezbędne jest wykonanie laparotomii lub laparoskopii, a terapia uzupełniająca zależy od stopnia klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej. Podstawą zastosowania leczenia uzupełniającego jest — oprócz stopnia zaawansowania

i zróżnicowania nowotworu — ocena stwierdzonych w wyniku operacji czynników niekorzystnego rokowania (wysokiego ryzyka nawrotu), do których — poza szczególnymi postaciami histologicznymi (rak jasnokomórkowy, rak surowiczny brodawkowaty) oraz niską dojrzałością nowotworu — należą: wiek chorej > 70 lat, inwazja przestrzeni naczyń limfatycznych, wielkość guza i lokalizacja w dolnej części jamy macicy.

#### Alternatywne technologie medyczne

Na podstawię rekomendacji NCCN 2014 w ramach leczenia raka trzonu macicy można zastosować dakarbazyne, doksorubicyny, epirubicyny, gemcytabinę, ifosfamid, doksorubicynę liposomalną, temozolomid, winorelbina (kategoria 2B) docetaksel (kategoria 3) .

#### Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria wyszukiwania. Odnaleziono jedno nie zweryfikowane badanie Campos 2014 w którym zwraca się uwagę na minimalną aktywność pazopanibu jako 2 i 3 linii leczenia nowotworu macicy.

#### Bezpieczeństwo

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Votrient do najważniejszych ciężkich działań niepożądanych zidentyfikowanych w badaniach klinicznych u pacjentów z RCC i STS zalicza się: przemijające napady niedokrwienne, udar niedokrwienno mózgu, niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca i mózgu, 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. Inne istotne ciężkie działania niepożądane

zidentyfikowane w badaniach u pacjentów z STS obejmowały żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe, zaburzenia czynności lewej komory i odmępłuczną.

Do najczęstszych działań niepożądanych (występujących u co najmniej 10% pacjentów) dowolnego stopnia, obserwowanych w badaniach u pacjentów z RCC i STS, należały: biegunka, zmiana koloru włosów, hipopigmentacja skóry, złuszcząca wysypka, nadciśnienie tętnicze, nudności, ból głowy, uczucie zmęczenia, jadłowstręt, wymioty, zaburzenia smaku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zmniejszenie masy ciała, ból, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

### **Analiza ekonomiczna**

Nie odnaleziono badań które wskazują na różnicę w efektach zdrowotnych pomiędzy pazopanibem i potencjalnym komparatorem. Dostępne są jedynie badania jednoramienne, nieporównawcze które nie pozwalają na pozyskanie danych dotyczących wskaźnika efektywności wyrażonego w jednostkach naturalnych a także na przeprowadzenie obliczeń wskaźnika zyskanych lat życia LYG (ang. life years gained) lub QALY (ang. quality adjusted life years). Brak danych dotyczących wielkości inkrementalnych kosztów, do których oszacowania wymagane są dane dotyczące dawkowania, liczby cykli, a także koszt zużytych leków.

Z uwagi na niemożność określenia komparatora wykonanie analizy minimalizacji kosztów również jest niemożliwe. Natomiast przyjęcie a priori dowolnego komparatora stanowi na tyle poważne ograniczenie, iż wykonywanie analizy w oparciu o takie założenie wydaje się bezcelowe.

W związku z powyższym odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej.

### **Analiza wpływu na budżet**

Ze względu na brak danych umożliwiających określenie populacji i kosztów odstąpiono od wykonania analizy.

### **Rekomendacje kliniczne i finansowe**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne (Alberta Health Services (Kanada) 2013, ESMO 2012 (Europa), NCCN (USA) 2014, PUO (Polska) 2013) dotyczące leczenia nowotworów macicy. Tylko w jednej rekomendacji – NCCN (National Comprehensive Cancer Network) z 2014 roku zalecane jest stosowanie pazopanibu w nowotworach macicy.

### **Uwagi dodatkowe**

Brak uwag.

## 9. Piśmiennictwo

- 1.M. Krzakowski, R. Dziadziuszko, J. Fijuth, K. Herman, J. Jarosz, M. Jarzab, J. Jassem, A. Kawecki, J. Kornafel, D. M. Kowalski, K. Krzemieniecki, M. Litwiniuk, T. Mazurkiewicz, R. Mądry, M. Misiak, S. Nawrocki, W. Polkowski, P. Potemski, M. Rubach, P. Rutkowski, A. Stelmach, P. J. Wysocki. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok. *Onkologia w praktyce klinicznej* 2011; 266-272
- 2.Alberta Health Services. Uterine sarcoma. Effective date: September 2013. Clinical Practice Guideline Gyne – 007 version 2
- 3.N. Colombo, E. Preti, F. Landoni, S. Carinelli, A. Colombo, C. Marini, C. Sessa. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi33–vi38, 2013.
- 4.Uterine Neoplasms. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1.2014. National Comprehensive Cancer Network, Inc 2014.
- 5.Charakterystyka Produktu Leczniczego –Votrient
6. Campos SM, Brady WE, Moxley KM, O’Cearbhaill RE, Lee PS, Disilvestro PA, Rotmensch J, Rose PG, Thaker PH, O’Malley DM, Hanjani P, Zuna RE, Hensley ML.” A phase II evaluation of pazopanib in the treatment of recurrent or persistent carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group study.”*Gynecol Oncol.* 2014 Mar 1. pii: S0090-8258(14)00181-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.02.036. [Epub ahead of print]

## 10. Załączniki

Załącznik 1 – Strategia wyszukiwania

**Tabela 8 Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (Ovid). Ostatnie wyszukiwanie 15.03.2014**

#	Searches	Results
1	Pazopanib or exp pazopanib/	901
2	uterus.mp. or exp uterus/	122554
3	endometrial	25357
4	2 or 3	112978
5	1 and 4	119

### EMBASE

**Tabela 9 Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (Ovid). Ostatnie wyszukiwanie 15.03.2014**

#	Searches	Results
1	pazopanib.mp. or exp pazopanib /	2830
2	uterus.mp. or exp uterus/	185249
3	1 and 2	119
4	Endometrial.af or endometrail.exp	46713
5	1 and 4	19

### Cochrane

**Tabela 10 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane. Ostatnie wyszukiwanie 15.03.2014**

#	Searches	Results
1	pazopanib	63
2	MeSH descriptor: [Uterus] explode all trees	7902
3	uter*	9169
4	#2 or #3	9674
5	#4 and #1	2

Załącznik 2 – Wykaz badań klinicznych

Study 1:

Title: Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Recurrent or Persistent Uterine Cancer

Recruitment: Active, not recruiting

Study Results: No Results Available

Conditions: Recurrent Uterine Sarcoma|Uterine Carcinosarcoma

Interventions: Drug: pazopanib hydrochloride

URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01247571>

Study 2:

Title: Efficacy of Gemcitabine With Pazopanib as Second Line Treatment in Patients With Metastatic or Relapsed Uterine or Soft Tissue Leiomyosarcomas

Recruitment: Not yet recruiting

Study Results: No Results Available

Conditions: Leiomyosarcoma

Interventions: Drug: pazopanib + gemcitabine

URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01442662>

#### Study 3:

Title: Pazopanib Plus Lapatinib Compared to Lapatinib Alone and Pazopanib Alone In Subjects With Metastatic Cervical Cancer

Recruitment: Completed

Study Results: Has Results

Conditions: Neoplasms, Uterine Cervix|Metastatic Cervical Cancer

Interventions: Drug: pazopanib (GW786034)|Drug: lapatinib (GW572016)

URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430781>

#### Study 4:

Title: Feasibility Study of Pazopanib in Combination With Chemotherapy in Gynaecological Tumors

Recruitment: Completed

Study Results: Has Results

Conditions: Primary Peritoneal Carcinoma|Tumor|Epithelial Ovarian Cancer|Uterine Disease|Cervix Diseases|Neoplasms, Ovarian|Cancer

Interventions: Drug: pazopanib (GW786034)|Drug: carboplatin|Drug: paclitaxel

URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561795>

#### Study 5:

Title: HYPАЗ: Hypertension Induced by Pazopanib

Recruitment: ecruting

Study Results: No Results Available

Conditions: Renal Cell Carcinoma|Soft Tissue Sarcoma|Glioblastoma|Ovarian Cancer|Cervical Cancer|Breast Cancer|Non-small Cell Lung Cancer|Small Cell Lung Cancer|Pancreatic Cancer|Melanoma|Gastrointestinal Cancer

Interventions: Drug: Pazopanib

URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392352>