



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 66/2020 z dnia 23 marca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Votrient (pazopanib) we wskazaniu: rozsiana postać mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich (ICD-10: C49.8) – leczenie pacjentów pediatrycznych od 16 roku życia

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Votrient (pazopanib), tabletki powlekane á 400 mg, we wskazaniu: rozsiana postać mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich (ICD-10: C49.8) – leczenie pacjentów pediatrycznych od 16 roku życia.*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich, to rzadki typ mięsaka, stanowiący około 0,5-1% wszystkich mięsaków. Mięsaki tkanek miękkich relatywnie często pojawiają się u dzieci, stanowiąc około 7-10% nowotworów dziecięcych.*

*Wniosek o finansowanie leczenia pazopanibem mięsaków tkanek miękkich u osób dorosłych w ramach programu lekowego został pozytywnie zaopiniowany zarówno przez Radę Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji, a od 1 marca 2020 lek ten jest refundowany w ramach programu B.8. „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)”. Lek Votrient (pazopanib) jest zarejestrowany do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanymi mięsakami tkanek miękkich, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego. Rozpatrywany wniosek dotyczy wskazania pozarejestracyjnego, gdyż dotyczy osoby poniżej 18 roku życia.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Odnaleziono opisy przypadków nastoletnich pacjentów z mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich leczonych pazopanibem przedstawione w publikacjach (Kuo 2016 i Funakoshi 2017). Do oceny włączono także badanie I fazy (NCT00929903) przeprowadzone z udziałem dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (N=51) z nawrotowymi lub opornymi guzami litymi lub pierwotnymi*



OUN. Dodatkowo włączono do raportu badanie kliniczne II fazy (NCT02113826), w którym pazopanib przyjmowało 6 dorosłych pacjentów z przerzutowym lub nieresekcyjnym mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich.

Analiza danych pochodzących z wymienionych wyżej źródeł wskazuje, że stosowanie pazopanibu prowadzi do około 6 miesięcznej stabilizacji choroby, ze zmniejszeniem zmian przerzutowych w płucach, objętości guza oraz ograniczeniem jego ukrwienia. W badaniu NCT02113826 w grupie 6 pacjentów z zaawansowanym mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 5,5 miesiąca (95%CI: 3,4; 7,6), a współczynnik 6-miesięcznego PFS wyniósł 50%. Wśród 6 pacjentów jeden uzyskał częściową odpowiedź (ORR 16,7%), a u 5 osób stwierdzono stabilną chorobę (SD 83,3%). Dwoje pacjentów zmarło z powodu progresji choroby.

Według wytycznych klinicznych NCCN 2020 i ESMO 2018, pazopanib jest jedną z opcji terapeutycznych u dorosłych pacjentów z mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich. Zdaniem eksperta klinicznego lek pozwala na kontrolę przebiegu choroby nawet u 46-61% pacjentów, co biorąc pod uwagę odporność na wcześniejsze linie leczenia jest bardzo dobrym wynikiem.

#### Bezpieczeństwo stosowania

W wymienionych wyżej badaniach najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi odnotowanymi u co najmniej 25% stosujących lek były biegunka, nudności, wymioty, zmęczenie, trombocytopenia. Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki były: zwiększenie aktywności lipazy, amylazy i ALT, proteinuria oraz nadciśnienie tętnicze. Zdarzeniami niepożądanymi co najmniej 3 stopnia nasilenia były między innymi anoreksja, zwiększona aktywność ALT, zwiększona aktywność amylazy i lipazy, hipofosfatemia, bóle pleców, wysypka plamisto-grudkowa na dłoni i stóp, spadek bezwzględnej liczby limfocytów, neutrofilii, anemii, proteinurii oraz nadciśnienie tętnicze.

Według ChPL Votrient ciężkie działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych pazopanibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym i mięsakami tkanek miękkich obejmowały między innymi zaburzenia krążenia mózgowego, udar niedokrwienny mózgu, niedokrwienie mięśnia sercowego, wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca typu torsade de pointes, perforacje i przetoki w przewodzie pokarmowym, krwotoki z płuc, przewodu pokarmowego i mózgu, przy czym wszystkie te działania obserwowano u < 1% leczonych pacjentów. Do zdarzeń prowadzących do zgonu, które uznano za potencjalnie związane ze stosowaniem pazopanibu, należały: krwotoki i perforacje przewodu pokarmowego, krwotok z płuc, zaburzenia czynności wątroby i udar niedokrwienny mózgu.

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazania rejestracyjne leku Votrient nie obejmują leczenia mięsaków tkanek miękkich w populacji pediatrycznej, jednakże ww. produkt leczniczy jest objęty planem badań pediatrycznych. W raporcie EMA wskazano, że w badaniu I fazy ADVL0815/PZP114411 obserwowano pewną skuteczność kliniczną pazopanibu u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z nawracającymi lub opornymi na leczenie nowotworami, jednakże dostępne dane jeszcze nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.

### Konkurencyjność cenowa

Wartość netto 3-miesięcznej terapii lekiem Votrient jednego pacjenta wyniesie ██████████ PLN. Oszacowana na podstawie wskazanych danych wartość brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Votrient wyniesie ██████████.

Do oszacowań kosztów związanych z technologią alternatywną tj. sunitynibem, posłużono się dawkowaniem z programu lekowego B.8. „Leczenie mięsaków tkanek miękkich”. Koszt brutto 3-miesięcznej terapii sunitynibem na podstawie cen z komunikatu DGL z marca 2019 r. jest ██████████ niż koszt 3-miesięcznej terapii pazopanibem na podstawie danych ze zlecenia MZ.

### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie z oszacowaniami eksperta przewidywana liczba pacjentów z opornym na leczenie kilkoma liniami leczenia mięsaków tkanek miękkich wynosi około 5, natomiast liczba pacjentów, u których dochodzi do oporności po pierwszej linii terapii: około 10. Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL w populacji od 5 do 10 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie od ██████████ do ██████████.

### Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie ze zleceniem MZ populacja docelowa obejmuje pacjentów pediatrycznych od 16 roku życia z uogólnionym mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich, po uprzednim zastosowaniu trzech linii chemioterapii. Nie odnaleziono wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia populacji pediatrycznej z mięsakami tkanek miękkich, jednakże wytyczne NCCN oraz ESMO wskazują, iż leczenie dzieci z mięsakami powinno opierać się na zaleceniach dotyczących leczenia dorosłych pacjentów. Trzy najbardziej aktualne rekomendacje odnoszące się do leczenia mięsaków tkanek miękkich PTOK 2017, NCCN 2020 oraz ESMO 2018 rekomendują stosowanie sunitynibu w tym wskazaniu. Sunitynib nie jest zarejestrowany w leczeniu mięsaków tkanek miękkich, ale jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.8. „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD 10: C48, C49)”, u pacjentów powyżej 18 roku życia. Wśród zalecanych w wytycznych klinicznych technologii wskazuje

się także: pembrolizumab (brak rejestracji we wnioskowanym wskazaniu), cedyranib, trabektydynę (dane dotyczące skuteczności opierają się na danych uzyskanych od pacjentów z tłuszczakomięsakami i mięsakami gładkokomórkowymi). Biorąc pod uwagę powyższe dane można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną jest sunitynib.

Dostępne dane wskazują na częściową efektywność sunitynibu w mięsakach tkanek miękkich w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego. W badaniu Orbach 2013, które stanowi jedyne odnalezione badanie sunitynibu uwzględniające pacjentów pediatrycznych z ASPS (zakres wieku 2-21 lat) dwóch z czterech pacjentów z chorobą przerzutową uzyskało dobrą odpowiedź częściową przerzutów do płuc, u jednego uzyskano stabilizację choroby, która utrzymywała się także po 6 miesiącach terapii (u jednego pacjenta rezygnacja z powodu działań niepożądanych). W retrospektywnym badaniu Jagodzińska-Mucha 2017, które uwzględniało najwięcej pacjentów dorosłych z ASPS leczonych sunitynibem (N=15), odsetek przeżyć 5-letnich wyniósł 49%, a odsetek 5-letnich przeżyć bez progresji choroby wyniósł 30%. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 56 miesięcy, a mediana przeżycia bez progresji choroby 19 miesięcy. W analizowanym okresie (mediana 38 miesięcy, zakres: 5 – 69 mies.) 6 pacjentów zmarło z powodu progresji choroby.

#### Podsumowanie

Pazopanib jest lekiem zarejestrowanym do leczenia mięsaków tkanek miękkich u osób dorosłych. Wyniki badań klinicznych wskazują, że leczenie pazopanibem pozwala na stabilizację choroby u pacjentów z nieskutecznością innych linii leczenia. Aktualnie środek jest dostępny u osób powyżej 18 roku życia w ramach programu lekowego. Ogół dostępnych danych, wytyczne kliniczne, jak i opinie ekspertów sugerują zasadność finansowania, wskazują na możliwą korzyść także dla pacjentów młodszych z mięsakiem tkanek miękkich opornych na leczenie.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych nr: OT.422.21.2020 „Votrient (pazopanib) we wskazaniu: rozszkana postać mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich (ICD-10: C49.8) – leczenie pacjentów pediatrycznych od 16 roku życia”. Data ukończenia: 18 marca 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Novartis Europharm Limited.*

***Zakres wyłączenia jawności:*** dane objęte oświadczeniem Novartis Europharm Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

***Podstawa prawna wyłączenia jawności:*** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

***Organ dokonujący wyłączenia jawności:*** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:*** Novartis Europharm Limited.