

Opinia nr 32/2020

z dnia 25 marca 2020 r.

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

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Votrient (pazopanib) we wskazaniu: rozsiana postać mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich (ICD-10: C49.8) – leczenie pacjentów pediatrycznych od 16 roku życia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych pazopanibu we wskazaniu: rozsiana postać mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich (ICD-10: C49.8) – leczenie pacjentów pediatrycznych od 16 roku życia.

Zastosowanie produktu leczniczego Votrient we wnioskowanym wskazaniu będzie zastosowaniem off-label, ze względu na wiek populacji docelowej (od 16 do 18 roku życia). Obecnie produkt ten jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (w tym pęcherzykowego), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego. Produkt ten był dotychczas oceniany przez Agencję w ramach programu lekowego dla populacji osób dorosłych w leczeniu mięsaków tkanek miękkich i otrzymał pozytywną opinię Prezesa Agencji. Jest on obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.8. „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)” u dorosłych pacjentów, m.in.: w leczeniu mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono 3 opisy przypadków oraz badanie kliniczne I fazy, które odnosiły się do zastosowania pazopanibu w populacji pediatrycznej. Sumarycznie analiza

dotyczy 4 pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia ze zdiagnozowanym pęcherzykowym mięsakiem tkanek miękkich. Warto jednak wskazać, że niska liczba osób w badaniach związana jest z rzadkim charakterem choroby. Wyniki wskazują, że we wszystkich tych przypadkach, przynajmniej czasowo uzyskano stabilizację choroby. W ramach analizy bezpieczeństwa najczęściej odnotowywano biegunkę, nudności, wymioty, zmęczenie oraz trombocytopenię.

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, które wskazują na możliwość stosowania w leczeniu mięsaków tkanek miękkich u osób w wieku poniżej 18 roku życia, terapii zgodnych ze schematami zalecanymi dla osób dorosłych oraz fakt, że zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy populacji pediatrycznej powyżej 16 roku życia, jako dodatkowy dowód naukowy, wskazano badanie NCT02113826. Badanie jest II fazy i dotyczy leczenia 6 osób z przerzutowym lub nieresekcyjnym mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich. Wyniki badania wskazują na brak osiągnięcia mediany OS (przeżycie całkowite, ang. *overall survival*) w ramach 33 miesięcznej mediany okresu obserwacji. Przedział OS dla poszczególnych pacjentów wynosił od 17,1 do 37,8 miesiąca (2 pacjentów zmarło z powodu progresji choroby). Mediana PFS (przeżycie bez progresji, ang. *progression free survival*) w badaniu wyniosła 5,5 miesiąca. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były biegunka, ból brzucha, zmęczenie oraz nadciśnienie tętnicze.

Jako technologię alternatywną dla wnioskowanego leku, zgodnie z wytycznymi klinicznymi, wybrano sunitynib. Opisano 2 badania dotyczące jego zastosowania we wnioskowanym wskazaniu, natomiast tylko 1 badanie (Orbach 2013) dotyczyło populacji pediatrycznej. W badaniu 5 pacjentów było leczonych sunitynibem, w tym 4 z przerzutowym ASPS (nieleczeni uprzednio). U 2 pacjentów uzyskano dobrą odpowiedź częściową przerzutów do płuc, u 1 stabilizację choroby, która utrzymywała się także po 6 miesiącach terapii, a jeden pacjent zrezygnował z terapii z powodu zdarzeń niepożądanych. W badaniu Jagodzińska-Mucha 2017 odnoszącego się do populacji osób dorosłych, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 56 miesięcy. Ze względu na działania niepożądane 7 z 15 chorych w badaniu wystąpiła konieczność redukcji dawki.

Podstawowymi ograniczeniami analizy klinicznej są przede wszystkim niska liczebność populacji włączanej do badań, różnice we wcześniejszych schematach leczenia pacjentów oraz brak bezpośredniego porównania technologii wnioskowanej z wybraną technologią alternatywną. Należy jednak mieć na uwadze, że choroba ma rzadki charakter, a populacja jest dodatkowo ograniczona do populacji pediatrycznej, powyżej 16 roku życia.

Wytyczne kliniczne nie odnoszą się bezpośrednio do populacji pediatrycznej, wskazując jedynie na możliwość kierowania się zaleceniami dla dorosłych. Wytyczne NCCN 2020 w leczeniu mięsaka pęcherzykowego z tkanek miękkich z najwyższą siłą rekomendacji zalecają zastosowanie pazopanibu. Wytyczne ESMO 2018 wskazują, że w leczeniu pacjentów z nieadipogennym mięsakiem tkanek miękkich rekomendowane jest zastosowanie pazopanibu. Wytyczne PTOK 2017 wskazują, iż w przypadku specyficznych typów histologicznych mięsaka tkanek miękkich, takich jak mięsak pęcherzykowy, zaleca się zastosowanie sunitynibu. Ponadto w wytycznych wskazano, że u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich (inne niż tłuszczakomięsaki) po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii zalecane jest zastosowanie pazopanibu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Votrient (pazopanib), tabletki 400 mg we wskazaniu:

rozsziana postać mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich (ICD-10: C49.8) – leczenie pacjentów pediatrycznych od 16 roku życia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące wcześniejszych terapii:

- I linia – CAVAIE: ifosfamid, winkrystyna, aktynomycyna, karboplatyna, epirubicyna, etopozyd; radioterapia; zabiegi chirurgiczne; O- T1/O-TE: trososamid, idarubicyna, etopozyd;
- II linia – TECC: topotekan, karboplatyna;
- III linia – winkrystyna, temodal, irinotekan;
- IV linia – pazopanib (3 cykle); pazopanib + gemcytabina (5 cykli) – finansowanie ze środków własnych.

Ponadto wskazano, iż po terapii skojarzonej pazopanibem z gemcytabiną nastąpiła prawie całkowita remisja choroby. W związku z powyższym opracowanie dotyczy zastosowania pazopanibu w IV linii leczenia rozsianej postaci mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich w populacji pediatrycznej od 16 roku życia.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (ang. *alveolar soft part sarcoma*, ASPS), to rzadki typ mięsaka (stanowi około 0,5-1% wszystkich mięsaków) o nieznanym pochodzeniu, uznany za chorobę rzadką. Charakteryzuje się wolno rosnącą, bezbolesną zmianą zajmującą przestrzeń, złożoną z dużych, jednolitych komórek nabłonkowych zorganizowanych w stałych gniazdach i / lub strukturach pęcherzykowych, oddzielonych cienkimi, sinusoidalnymi naczyniami.

Kod ICD-10 49.8 oznacza zmianę przekraczającą granice jednego umiejscowienia w obrębie tkanki łącznej i tkanek miękkich.

W Polsce mięsaki tkanek miękkich stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych. Rocznie odnotowuje się w Polsce około 1000 nowych przypadków, 4–5 zachorowania na 100 000 osób. Mając na uwadze fakt, że ASPS stanowi od 0,5-1% wszystkich mięsaków, rocznie może wystąpić od 5 do 10 rozpoznań w Polsce.

W 2017 roku w Polsce odnotowano 439 nowych zachorowań na mięsaki tkanek miękkich wśród mężczyzn i 428 wśród kobiet oraz 268 zgonów wśród mężczyzn i 230 wśród kobiet. Mięsaki tkanek miękkich diagnozuje się we wszystkich grupach wiekowych, ale u kobiet po 45 roku życia, a u mężczyzn po 55 roku życia obserwuje się wzrost zachorowań.

Mięsaki tkanek miękkich relatywnie często pojawiają się u dzieci – stanowią około 7-10% nowotworów dziecięcych i są znaczącą przyczyną zgonów w grupie wiekowej 14-29 r.ż.

Mięsak tkanek miękkich typu pęcherzykowego to bardzo rzadki typ mięsaka. Najczęściej diagnozuje się go u pacjentów w wieku 15-35 lat, nieco częściej u kobiet niż mężczyzn (stosunek zachorowań w tej grupie wiekowej 3:2).

W przypadku mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich przerzuty pojawiają się wcześniej i występują głównie w płucach, kościach i mózgu. Przerzuty są charakterystyczną cechą tego nowotworu i istotnym czynnikiem prognostycznym wraz z wiekiem w chwili diagnozy i wielkością guza, podczas gdy cechy histologiczne nie mają znaczenia prognostycznego. Odsetek 5-letnich przeżyć wśród pacjentów z mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich wynosi 45–88%, a 20 letnich około 15%. Mediana przeżycia wynosi 6 lat. Przeżycie pacjentów zależy w dużym stopniu od stadium choroby i wielkości guza pierwotnego.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie ze zleceniem MZ populacja docelowa obejmuje pacjentów pediatrycznych od 16 roku życia z uogólnionym mięśniakiem pęcherzykowym tkanek miękkich, po uprzednim zastosowaniu trzech linii chemioterapii.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne (PTOK 2017, ESMO 2018, NCCN 2020.2) rekomendują stosowanie sunitynibu w leczeniu mięśniaka pęcherzykowego tkanek miękkich. Sunitynib nie jest zarejestrowany w leczeniu mięśniaków tkanek miękkich, ale jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.8. „Leczenie mięśniaków tkanek miękkich (ICD 10: C48, C49)”, którego kryteria włączenia wyszczególniają m.in. mięśniaka pęcherzykowego tkanek miękkich. Ponadto jednym z kryteriów włączenia do wspomnianego programu lekowego jest wiek powyżej 18 roku życia, co stanowi kryterium wykluczenia dla populacji docelowej.

Wytyczne NCCN 2020 dodatkowo zalecają zastosowanie pembrolizumabu w leczeniu mięśniaka pęcherzykowego tkanek miękkich, jednakże pembrolizumab nie ma rejestracji w ocenianym wskazaniu.

Europejskie wytyczne ESMO 2018 rekomendują również zastosowanie cedyranibu w leczeniu mięśniaka pęcherzykowego tkanek miękkich, jednakże zgodnie z informacjami na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA), wycofano wnioski o dopuszczenie do obrotu dla tego leku.

Wśród zalecanych terapii europejskie wytyczne wskazują także na zastosowanie trabektydiny w II i kolejnych liniach leczenia. Zgodnie z ChPL Yondelis trabektydyna jest wskazana do stosowania u pacjentów dorosłych z zaawansowanym mięśniakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia tymi lekami. Jednakże dane dotyczące skuteczności trabektydiny opierają się głównie na wynikach uzyskanych u pacjentów z tłuszczakomięśniakami i mięśniakami gładkokomórkowymi. Ponadto trabektydyna jest również refundowana w ramach programu lekowego B.8 „Leczenie mięśniaków tkanek miękkich (ICD-10: C48, C49)”, a jednym z kryteriów włączenia do programu jest rozpoznanie mięśniaka o typie histologicznym tłuszczakomięśniaka lub mięśniaka gładkokomórkowego.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną jest sunitynib.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Votrient zawiera substancję czynną pazopanib w tabletkach powlekanych a 400 mg.

Pazopanib jest silnym, doustnym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR)-1, -2, i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)- α i - β oraz receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), z wartościami IC 50 wynoszącymi odpowiednio 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nM.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) zarejestrowane wskazania produktu leczniczego Votrient obejmują:

- Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC) - leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC).
- Mięśniaki tkanek miękkich (ang. soft tissue sarcoma, STS) - leczenie dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięśniaka tkanek miękkich (STS), którzy wcześniej

otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego.

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym (*off-label*), z uwagi na fakt, iż wskazanie rejestracyjne obejmuje leczenie dorosłych pacjentów, a populacja, której dotyczy wniosek, jest populacją pediatryczną od 16 roku życia.

W ChPL wskazano, że nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pazopanibu u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat. Ponadto pazopanibu nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat ze względów bezpieczeństwa związanych z wzrostem i dojrzewaniem narządów.

Ponadto w ChPL Votrient wskazano, że Europejska Agencja Leków odroczyła konieczność przedstawienia wyników badań stosowania produktu Votrient w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci w leczeniu mięśniakomięsaków prążkowanokomórkowego, mięsaków tkanek miękkich nie będących mięśniakomięsakami prążkowanokomórkowymi i guzami z rodziny mięsaków Ewinga.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do opracowania:

- Dowody naukowe odnoszące się do zastosowania pazopanibu:
 - 3 opisy przypadków nastoletnich pacjentów z mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich (ASPS, ang. *alveolar soft part sarcoma*) leczonych pazopanibem przedstawione w publikacjach:
 - Kuo 2016 – 2 opisy przypadków: pacjentka 1 z diagnozą ASPS w wieku 12 lat, po 2 wznowach miejscowych, w chwili rozpoczęcia terapii pazopanibem z licznymi przerzutami do płuc. Pacjentka 2 z diagnozą rozlanego ASPS w wieku 17 lat, w trakcie farmakoterapii po przebytej resekcji górnej części prawego płata płuca i laminektomii.
 - Funakoshi 2017 – 1 opis przypadku: Pacjentka z diagnozą ASPS z przerzutami do płuc w wieku 11 lat.
 - NCT00929903 (publikacja Glade Bender 2013) – wieloośrodkowe badanie kliniczne I fazy: interwencję stanowił pazopanib; okres obserwacji nie został wskazany, natomiast zakładana maksymalna liczba cykli wyniosła 24; liczba pacjentów: 51, w tym 28 z mięsakiem z czego u 3 osób stwierdzono pęcherzykowy mięsak tkanek miękkich.

Dodatkowo przedstawiono wyniki badania dotyczącego populacji dorosłej z przerzutowym mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich u której stosowano pazopanib:

- NCT02113826 (publikacja Kim 2019) – wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy: celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pazopanibu u pacjentów z przerzutowym ASPS; mediana okresu obserwacji wyniosła 33 miesiące; liczba pacjentów: 6;
- Dowody naukowe odnoszące się do zastosowania sunitynibu:
 - Orbach 2013 – wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne; w ramach interwencji podawano między innymi sunitynib; okres obserwacji wynosił 240 miesięcy (mediana okresu obserwacji= 126 miesięcy); populację stanowiły dzieci i dorośli (od 2 do 21 roku życia) ze zdiagnozowanym ASPS, którzy nie byli uprzednio leczeni, liczba pacjentów wyniosła 51, w tym 5 leczonych sunitynibem;

- Jagodzińska-Mucha 2017 – badanie retrospektywne; interwencje stanowił sunitynib; mediana okresu obserwacji po rozpoczęciu leczenia sunitynibem wyniosła 38 miesięcy (zakres: 5-69 miesięcy); liczba pacjentów: 15 dorosłych z nieresekcyjnym ASPS;

Skuteczność

Opisy przypadków

Kuo 2016

Pacjent 1: Zmiany w płucach pozostały stabilne przez 6 miesięcy. Terapię przerwano z powodu progresji choroby po 6 miesiącach.

Pacjent 2: W DCE-MRI (Obrazowanie dynamiczne po wzmocnieniu kontrastowym przy użyciu rezonansu magnetycznego, ang. dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging) wykazano zmniejszenie objętości krwi guza i przepuszczalności naczyń krwionośnych, zaobserwowano niewielką odpowiedź po 2 cyklach. Po 7 cyklach terapii nastąpiła progresja.

Funakoshi 2017

Wyraźna poprawa wielu zmian w płucach po rozpoczęciu leczenia. Trzy miesiące od zmniejszenia dawki zmiany w płucach zaczęły powoli rosnać.

Badanie kliniczne I fazy – Glade Bender 2013

Odpowiedź na leczenie

2 pacjentów z mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich uzyskało stabilizację choroby na co najmniej 6 miesięcy.

Pozostałe, surogatowe punkty końcowe

Wyniki 8 z 10 pacjentów (w tym 1 pacjent z ASPS) z mięsakami tkanek miękkich poddanych badaniu DCE-MRI były możliwe do interpretacji. U każdego z 8 pacjentów odnotowano zmniejszenie objętości krwi guza po rozpoczęciu terapii pazopanibem. W grupie tej średni poziom objętości krwi guza przed leczeniem wyniósł 16% (zakres: 1% - 29%) a 15±2 dni po rozpoczęciu leczenia pazopanibem 7% (zakres: 0% - 15%).

U wszystkich pacjentów wystąpiło również zmniejszenie skalowanej stałej przepuszczalności naczyń (Ki). Średni wynik skalowanej Ki przed leczeniem wyniósł 7,75 ml/100 g/min (zakres: 2,32 - 20,39 ml/100 g/min) i zmniejszył się do 4,28 ml/100 g/min (zakres: 0,19 – 12,60 ml/100 g/min; p=0,006) 15±2 dni po rozpoczęciu leczenia pazopanibem.

Bezpieczeństwo

Opisy przypadków

Kuo 2016

Pacjent 1: Terapia dobrze tolerowana z wyjątkiem pojawienia się zmian w jamie ustnej, które reagowały na pirydoksynę.

Pacjent 2: Wystąpiła anoreksja ograniczająca leczenie, nudności i ból związany z nowotworem.

Funakoshi 2017

Odnotowano utratę i odbarwienie włosów, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie i bóle mięśni.

Badanie kliniczne I fazy – Glade Bender 2013

Toksyczność hematologiczna i niehematologiczna podczas terapii pazopanibem była na ogół łagodna.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi odnotowanymi u co najmniej 25% stosujących pazopanib w tabletkach były: biegunka, nudności, wymioty, zmęczenie, trombocytopenia.

Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki pazopanibu były: zwiększenie aktywności lipazy, amylazy i ALT, proteinuria oraz nadciśnienie tętnicze. Zdarzeniami niepożądanymi co najmniej 3 stopnia nasilenia były: anoreksja, zwiększona aktywność ALT, zwiększona aktywność amylazy w surowicy, zwiększona aktywność lipazy, hipofosfatemia, ból pleców/nowotworowy, wysypka plamisto-grudkowa / dłoni i stóp, spadek bezwzględna liczba limfocytów, spadek bezwzględna liczba neutrofilii, anemia, proteinuria, nadciśnienie tętnicze.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie kliniczne II fazy – Kim 2019 (populacja dorosłych)

W trakcie trwania badania, dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 33 miesiące, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Dwóch pacjentów zmarło z powodu progresji choroby. Dla poszczególnych pacjentów wyniki OS (przeżycie całkowite, ang. *Overall survival*) wyniosły od 17,1 do 37,8 miesiąca.

Mediana PFS (przeżycie bez progresji, ang. *Progression free survival*) 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%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia odnotowanymi w badaniu były biegunka, która wystąpiła u 100% pacjentów oraz ból brzuch, który wystąpił u 50% pacjentów. Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych z wyjątkiem jednego przypadku pacjenta, u którego wystąpiła biegunka 3. stopnia.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Votrient

Według ChPL Votrient najważniejsze ciężkie działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych pazopanibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym i mięsakami tkanek miękkich 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, zaburzenia rytmu serca typu torsade de pointes 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 mięsakami tkanek miękkich obejmowały: żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe, zaburzenia czynności lewej komory i odmę opłucnową.

Do zdarzeń prowadzących do zgonu, które uznano za potencjalnie związane ze stosowaniem pazopanibu, należały: krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z płuc/krwioplucie, 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 pazopanibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym i mięsakami tkanek miękkich, 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.

Na stronach URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i EMA (ang. *European Medicines Agency*, Europejska Agencja Leków) nie odnaleziono aktualnych sygnałów bezpieczeństwa odnoszących się do działań niepożądanych innych niż opisane w ChPL Votrient. Natomiast na stronie FDA odnaleziono informację o ryzyku rozwarstwienia aorty, które to zdarzenie niepożądane zostało zgłoszone poprzez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA w okresie październik-grudzień 2018 r.

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, mającym na celu rejestrację produktu leczniczego Votrient w leczeniu dzieci. Poniżej przedstawiono opinię Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA).

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania I fazy ADVL0815/PZP114411 dla pazopanibu w monoterapii u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z nawracającymi lub opornymi na leczenie guzami litymi, włączając nowotwory centralnego układu nerwowego, było ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki, a drugorzędowym punktem końcowym ocena skuteczności klinicznej. Obserwowano pewną skuteczność kliniczną pazopanibu u pacjentów wcześniej intensywnie leczonych. Na podstawie danych z tego badania nie można jednak wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących aktywności ani bezpieczeństwa pazopanibu w poszczególnych typach nowotworów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat. Skuteczność i profil bezpieczeństwa pazopanibu w zarejestrowanych wskazaniach (rak nerki i mięsak tkanek miękkich u dorosłych) pozostaje bez zmian. Właściwe określenie brzmi następująco: „bezpieczeństwo i skuteczność pazopanibu u dzieci w wieku od 2 do 18 lat nie zostały ustalone”.

Ekspert kliniczny w swojej opinii wskazał, że „lek jest bezpieczny i jest dobrze tolerowany. Może być stosowany w warunkach ambulatoryjnych. Daje 46-61% szans kontroli choroby (tj. remisja, częściowa remisja lub stabilna choroba).”

Ograniczenia analizy

Odnalezione badania charakteryzowały się następującymi ograniczeniami:

- dowody dotyczące stosowania pazopanibu w populacji pediatrycznej są dowodami sklasyfikowanymi nisko w hierarchii dowodów naukowych (opisy przypadków, badanie I fazy), żadne badanie nie było kontrolowane;
- mała liczebność prób/opisywanych przypadków odpowiadająca populacji docelowej określonej zleceniem MZ pod kątem rozpoznania, co wynika z faktu, że ASPS jest chorobą rzadką, ale ogranicza to możliwość wiarygodnego wnioskowania w oparciu o przedstawione wyniki:
 - liczba opisanych pacjentów z mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich leczonych pazopanibem jest niewielka i wynosi 10 osób, w tym jedynie 4 osoby poniżej 18 r.ż.;
 - liczba osób, u których zdiagnozowano ASPS w badaniu NCT00929903 (publikacja Glade Bender 2013) wynosiła jedynie 3;
 - pacjenci opisani w publikacji Kuo 2016 zostali opisani również w badaniu klinicznym NCT00929903, zatem należy mieć na uwadze, że wyniki odnoszą się do tych samych pacjentów, a rzeczywista liczba osób poddanych ocenianemu leczeniu mniejsza niż wynikająca z sumowania liczebności prób w przytoczonych publikacjach;

- występuje niespójność między zleceniem MZ a charakterystyką pacjentów w badaniach włączonych do analizy dla pazopanibu pod kątem wcześniejszego leczenia:
 - badania uwzględniają osoby leczone jak i nieleczone uprzednio z powodu choroby rozsiaanej;
 - schematy leczenia przed zastosowaniem pazopanibu różnią się między sobą u poszczególnych pacjentów oraz względem wniosku Ministra Zdrowia;
- badania dla technologii alternatywnej (sunitynibu) również są niskiej jakości (2 badania retrospektywne) i dotyczą niewielu pacjentów z ASPS (łącznie 19 z czego aż 15 przypadków dotyczy populacji dorosłej);
- brak jest badań bezpośrednio porównujących pazopanib z wybranym komparatorem - sunitynibem.

Efektywność technologii alternatywnych

Orbach 2013

W badaniu Orbach 2013 podzielono populację na cztery podgrupy w zależności od stanu pooperacyjnego: I – pacjenci z całkowitą resekcją; II – mikroskopijna choroba resztkowa; III – makroskopowa choroba resztkowa; IV – przerzuty.

Sunitynib zastosowano u jednego pacjenta z grupy I oraz u 4 pacjentów z grupy IV.

Pacjent z grupy I otrzymywał sunitynib po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia wieloma schematami chemioterapii.

U dwóch pacjentów z czterech z grupy IV uzyskano dobrą odpowiedź częściową przerzutów do płuc, a u jednego uzyskano stabilizację choroby, która utrzymywała się także po 6 miesiącach terapii.

Jeden pacjent zrezygnował z terapii z powodu występujących ciężkich, skórnych, długo trwających zdarzeń niepożądanych, pomimo stabilizacji guza po 12 miesiącach terapii. Wszyscy czterej pacjenci żyli na koniec okresu obserwacji z resztkowymi, stabilnymi zmianami w płucach.

Jagodzińska-Mucha 2017

Wyniki badania dotyczące skuteczności wskazują, że u pacjentów przyjmujących sunitynib:

- odsetek 5-letnich OS wyniósł 49%, mediana OS=56 miesięcy;
- odsetek 5-letnich PFS wyniósł 30%, mediana PFS=19 miesięcy.
- odpowiedź częściową (PR, ang. *partial response*) odnotowano u 6 osób (40%);
- chorobę stabilną (SD, ang. *stable disease*) odnotowano u 8 osób (53%).

W czasie analizy 6 pacjentów zmarło z powodu progresji choroby.

Autorzy badania wskazali, że w czasie stosowania sunitynibu zdarzenia niepożądane występowały często, a wszyscy pacjenci doświadczyli pewnych działań niepożądanych leku. U 7 z 15 chorych w badaniu wystąpiła konieczność redukcji dawki. Jednocześnie u 8 osób (53%) wystąpiły zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia.

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały: neutropenia, trombocytopenia, niedoczynność tarczycy, zespół dłoniowo-podeszwy. Obserwowano również nadciśnienie tętnicze, anemię, odbarwienia skóry i włosów, mdłości, wymioty, biegunkę i zaparcia. Sepsa i wstrząs septyczny wystąpiły u 1 pacjenta i zostały uznane za związane z leczeniem.

W podsumowaniu autorzy badania wskazali, iż uzyskane wyniki potwierdzają długotrwałą skuteczność sunitynibu jako opcji rekomendowanej do stosowania w przypadkach nieoperacyjnych i przerzutowych mięsaków pęcherzykowych tkanek miękkich. Niemniej efektywność sunitynibu jest ograniczona

w czasie i brak jest standardowych opcji leczenia, które byłyby efektywne w terapii stosowanej po progresji choroby.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze zleceniem MZ wartość netto 3-miesięcznej terapii lekiem Votrient wyniesie [REDACTED] PLN.

Zlecenie MZ zakłada podanie 180 tabletek po 400 mg leku Votrient podczas 3-miesięcznej terapii. Założono, że zostaną zużyte 3 opakowania po 60 tabletek. Dawkowanie pazopanibu opisane w zleceniu MZ zakłada podawanie 2 tabletek o mocy 400 mg raz na dobę i jest zgodne z przedstawionym w ChPL Votrient w leczeniu mięsaka tkanek miękkich u pacjentów dorosłych.

Produkt leczniczy Votrient jest obecnie refundowany, przedstawiono również cenę brutto za opakowanie jednostkowe (400 mg x 60 tabl.) oraz koszt brutto 3-miesięcznej terapii tym lekiem oszacowany według ceny z Obwieszczenia MZ na marzec 2020 r. Należy nadmienić, że koszt za 1 mg pazopanibu jest taki sam bez względu na wielkość opakowania leku.

Stosowanie pazopanibu oraz wybranej alternatywnej technologii, sunitynibu będzie wiązało się z kosztami:

- Za opakowanie:
 - Votrient (pazopanib):
 - Zgodnie z Obwieszczeniem MZ: 12 519,36 PLN brutto;
 - Zgodnie ze zleceniem MZ: [REDACTED] brutto.
 - Sutent (sunitynib):
 - Zgodnie z Obwieszczeniem MZ:
 - W dawce 12,5 mg - 5 327,01 PLN brutto;
 - W dawce 25 mg – 10 654, 02 PLN brutto.
 - Zgodnie z komunikatem DGL (marzec 2019):
 - W dawce 12,5 mg – 2 931,53 PLN brutto;
 - W dawce 25 mg – 5 862,71 PLN brutto.
- 3-miesięcznej terapii (90 dni):
 - Votrient (pazopanib):
 - Zgodnie z Obwieszczeniem MZ: 37 558,08 PLN brutto;
 - Zgodnie ze zleceniem MZ: [REDACTED] PLN brutto;
 - Sutent (sunitynib):
 - Zgodnie z Obwieszczeniem MZ: 51 367,60 PLN brutto;
 - Zgodnie z komunikatem DGL: 28 267,18 PLN brutto.

Zgodnie z obliczeniami, koszt brutto 3 miesięcznej terapii lekiem Votrient oszacowany na podstawie danych przedstawionych w zleceniu MZ jest [REDACTED] niż koszt brutto oszacowany na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ. Oszacowany koszt brutto opakowania leku Votrient na podstawie zlecenia MZ [REDACTED]

Do oszacowań związanych z technologią alternatywną posłużono się dawkowaniem z programu lekowego B.8. „Leczenie mięsaków tkanek miękkich”. Produkt leczniczy Sutent (sunitynib) podawany jest pacjentom raz dziennie w dawce 37,5 mg. Do obliczenia dziennego kosztu terapii posłużono się

kosztem 1 tabletki 25 mg i 1 tabletki 12,5 mg. Koszt brutto 3-miesięcznej (90 dni) terapii sunitynibem na podstawie cen z obwieszczenia MZ wynosi 51 367 PLN i jest [REDAKTOWANE] od 3-miesięcznego kosztu terapii pazopanibem. Koszt brutto 3-miesięcznej terapii sunitynibem na podstawie cen z komunikatu DGL z marca 2019 r. wynosi 28 267 PLN i jest wyższy niż koszt 3-miesięcznej terapii pazopanibem na podstawie danych ze zlecenia MZ.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Zgodnie z oszacowaniami eksperta klinicznego, liczba pacjentów, u których dochodzi do odporności na kilka linii terapii może wynieść około 5 pacjentów, natomiast osób u których dochodzi do oporności po pierwszej linii terapii oszacował na około 10 pacjentów.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL w populacji od 5 do 10 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie:

- Przy uwzględnieniu cen ze zlecenia MZ od [REDAKTOWANE] do [REDAKTOWANE] brutto;
- Przy uwzględnieniu cen z Obwieszczenia MZ: od 257 tys. do 514 tys. brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach przeglądu wytycznych, odniesiono się do 3 najbardziej aktualnych rekomendacji dotyczących leczenia mięsaków tkanek miękkich:

- PTOK 2017 – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej z 2017 r. (tłumaczenie pracy Rutkowski 2017);
- NCCN 2020 – National Comprehensive Cancer Network z 2020 r.;
- ESMO 20178 – European Society for Medical Oncology z 2018 r.

Opis wytycznych ograniczono do opisu leczenia uogólnionego mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich, a w przypadku nieodnalezienia specyficznych wytycznych dla mięsaka pęcherzykowego lub odnalezienia szczątkowych informacji opisano zalecenia dotyczące leczenia mięsaków tkanek miękkich ogółem (PTOK 2017, ESMO 2018).

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania, nie odnaleziono wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia mięsaków tkanek miękkich w populacji pediatrycznej, jednakże wytyczne NCCN AYA Oncology oraz ESMO 2018 wskazują, iż leczenie dzieci z mięsakami powinno opierać się na zaleceniach dotyczących leczenia dorosłych pacjentów.

Polskie wytyczne kliniczne PTOK 2017 wskazują, iż w przypadku specyficznych typów histologicznych mięsaka tkanek miękkich takich jak mięsak pęcherzykowy zaleca się zastosowanie sunitynibu. Ponadto w wytycznych wskazano, że u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich (inne niż tłuszczakomięsaki) po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii zalecane jest zastosowanie pazopanibu.

Wytyczne NCCN 2020 w leczeniu mięsaka pęcherzykowego z tkanek miękkich z najwyższą siłą rekomendacji zalecają zastosowanie pazopanibu (siła rekomendacji 2A), a następnie sunitynibu oraz pembrolizumabu (siła rekomendacji 2B).

Europejskie wytyczne ESMO 2018 w leczeniu mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich zalecają stosowanie sunitynibu lub cedyranibu. Dodatkowo wytyczne wskazują, że ogólnie w leczeniu mięsaków tkanek miękkich w II i kolejnych liniach leczenia zalecana jest trabektydyna. Ponadto w leczeniu zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich nieadipogennych, uprzednio leczonych doksorubicyną zalecane jest zastosowanie regorafenibu. Wytyczne wskazują również, że w leczeniu pacjentów z nieadipogennym mięsakiem tkanek miękkich rekomendowane jest zastosowanie pazopanibu.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.02.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.414.2020.1.SG), odnośnie przygotowania opinii sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Votrient (pazopanib) we wskazaniu: rozsiana postać mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich (ICD-10: C49.8) – leczenie pacjentów pediatrycznych od 16 roku życia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357.), Opinii 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 oraz opracowania nr: OT.422.21.2020 Votrient (pazopanib) we wskazaniu: rozsiana postać mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich (ICD-10: C49.8) – leczenie pacjentów pediatrycznych od 16 roku życia. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 18 marca 2020 r.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/