



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Votrient (pazopanib)**

**we wskazaniu:**

rozsziana postać mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich (ICD-10: C49.8) – leczenie pacjentów pediatrycznych od 16 roku życia

**Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.21.2020

Data ukończenia: 18 marca 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>ASPS</b>	Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (ang. alveolar soft part sarcoma)
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CR</b>	Odpowiedź całkowita (ang. complete response)
<b>DCE-MRI</b>	Obrazowanie dynamiczne po wzmocnieniu kontrastowym przy użyciu rezonansu magnetycznego (ang. dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging)
<b>EFS</b>	Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z nowotworem (ang. event-free survival)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society For Medical Oncology
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499)
<b>MRI</b>	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. Magnetic Resonance Imaging)
<b>MTKI</b>	Wielokierunkowy inhibitor receptora kinazy tyrozynowej (ang. multitargeted tyrosine kinase receptor inhibitor)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>ORR</b>	Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate)
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>PD-L1</b>	Ligand receptora programowanej śmierci 1
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
<b>PR</b>	Odpowiedź częściowa (ang. partial response)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RCC</b>	Rak nerkowokomórkowy
<b>RDTL</b>	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
<b>SD</b>	Stabilna choroba (ang. stable disease)
<b>STS</b>	Mięsaki tkanek miękkich (ang. soft tissue sarcoma)
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.)
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**VEGF**

Czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor)

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	11
2.3. Oceniana technologia.....	11
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>13</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	13
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	13
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	13
3.1.1. Badania dotyczące populacji pediatrycznej leczonej pazopanibem.....	14
3.1.2. Badania dotyczące osób dorosłych leczonych pazopanibem .....	17
3.1.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnej – sunitynibu.....	18
3.2. Dodatkowe informacje.....	22
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>23</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>24</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>28</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>29</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>30</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>32</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	32
9.2. Diagram selekcji badań .....	34

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 28.02.2020 r. Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Votrient (pazopanib), 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 (RDTL).

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- TI/O-TE: trosfamid, 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 niniejsze opracowanie dotyczy zastosowania pazopanibu w IV linii leczenia rozszianej postaci mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich w populacji pediatrycznej od 16 roku życia.

Lek Votrient (pazopanib) jest obecnie zarejestrowany w Europie m.in. do leczenia dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (w tym również mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich, ang. alveolar soft part sarcoma), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozszianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego. Z uwagi na powyższe wnioskowanie wskazanie jest wskazaniem off-label, gdyż dotyczy populacji pediatrycznej.

Terapia pazopanibem w leczeniu mięsaków tkanek miękkich u dorosłych w ramach programu lekowego „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)” była przedmiotem oceny Agencji w 2013 roku. Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali refundację pazopanibu w ramach powyższego programu lekowego za zasadną.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 1 marca 2020 r. produkt leczniczy Votrient (pazopanib) jest aktualnie refundowany w ramach programu B.8. „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)”. Do leczenia Votrient w ramach programu B.8 kwalifikują się pacjenci powyżej 18 roku życia z mięsakiem tkanek miękkich w stadium zaawansowanym (nieresekcyjny lub przerzutowy), w tym również pacjenci z mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich. Kryterium wiekowe jest jednym z kryteriów kwalifikacji do programu, co stanowi kryterium wykluczenia dla wnioskowanej populacji.

## Problem zdrowotny

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. W przypadku tego nowotworu przerzuty pojawiają się wcześnie i występują głównie w płucach, kościach i mózgu. 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. 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 najczęściej diagnozuje się u pacjentów w wieku 15-35 lat.

## Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W opinii prof. Styczyńskiego *nowotwory lite (narządowe), które nie będą leczone lub będą leczone niewłaściwie prowadzą do zgonu pacjenta*. Ekspert wskazał, że skutkiem następstw rozszianego mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie/przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do raportu 3 opisy przypadków nastoletnich pacjentów z mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich (ASPS, ang. alveolar soft part sarcoma) leczonych pazopanibem przedstawione w publikacjach: Kuo 2016 i Funakoshi 2017. Ponadto włączono badanie I fazy pazopanibu (NCT00929903) przeprowadzone z udziałem dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (N=28) z guzami litymi lub pierwotnymi OUN, które nawróciły po wcześniejszym leczeniu lub nie odpowiedziały na wcześniejszą terapię. Dodatkowo włączono do raportu badanie kliniczne II fazy (NCT02113826), w którym pazopanib przyjmowało 6 dorosłych pacjentów z przerzutowym lub nieresekcyjnym mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich.

Oba opisanie przypadki chorych na ASPS w publikacji Kou 2016 otrzymywały pazopanib w ramach badania klinicznego I fazy NCT00929903. U obu pacjentów stwierdzono ok. 6-miesięczną stabilizację choroby. U pacjenta opisanego w publikacji Funakoshi 2017 odnotowano wyraźną poprawę zmian w płucach po rozpoczęciu leczenia, ale z uwagi na działania niepożądane koniecznym było zmniejszenia dawki. Po 3 miesiącach od zmniejszenia dawki nastąpiła progresja choroby.

W badaniu NCT00929903 stabilizację choroby na co najmniej 6 miesięcy uzyskało 2 pacjentów z mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich oraz pięciu pacjentów z innymi mięsakami. W podgrupie pacjentów z mięsakami tkanek miękkich poddanych obrazowaniu dynamicznemu po wzmocnieniu kontrastowym przy użyciu rezonansu magnetycznego (N=8) odnotowano u wszystkich osób zmniejszenie objętości krwi guza oraz przepuszczalności naczyń krwionośnych. W powyższym badaniu 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, bezwzględna liczba limfocytów, bezwzględna liczba neutrofilii, anemia, proteinuria, nadciśnienie tętnicze.

W badaniu NCT02113826 w grupie 6 pacjentów z zaawansowanym ASPS dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 33 miesiące, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Dwoje pacjentów zmarło z powodu progresji choroby. Mediana 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%). Podczas badania odnotowano poważnych działań niepożądanych z wyjątkiem jednego przypadku pacjenta, u którego wystąpiła biegunka 3. stopnia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia odnotowanymi w badaniu były biegunka, która wystąpiła u 100% pacjentów oraz ból brzuch, który wystąpił u 50% pacjentów.

Prof. Styczyński, ankietowany przez Agencję, przekazał następujące informacje dotyczące skuteczności praktycznej ocenianej technologii lekowej: „*Kontrolę przebiegu choroby uzyskiwano u 46-61%, co biorąc pod uwagę odporność na wcześniejsze linie leczenia jest wynikiem znakomitym*”. Opinia poparta badaniami retrospektywnymi Yoo 2015, Seto 2019.

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 niedokrwienny 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: żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe, zaburzenia czynności lewej komory i odmě płucnową.

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 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, mającym na celu jego rejestrację w leczeniu dzieci. W raporcie oceniającym 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 nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących aktywności ani bezpieczeństwa pazopanibu u osób w wieku od 2 do 18 lat. W związku z tym w ChPL Votrient

widnieje informacja, że bezpieczeństwo i skuteczność pazopanibu u dzieci w wieku od 2 do 18 lat nie zostały ustalone.

Prof. Styczyński 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).*

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna**

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.

W czasie prac nad raportem otrzymano opinię jednego eksperta, który wskazał, iż obecnie stosowane w Polsce w ocenianym wskazaniu są różne refundowane schematy chemioterapii, w tym schematy stosowane wcześniej w populacji docelowej. Z uwagi na fakt, iż wymienione przez eksperta terapie są terapiami refundowanymi, nie mogą stanowić komparatora w ocenianym wskazaniu dla terapii pazopanibem.

W ramach niniejszego raportu opisano 3 najbardziej aktualne rekomendacje odnoszące się do leczenia mięsaków tkanek miękkich przygotowane przez: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej z 2017 r. (tłumaczenie pracy Rutkowski 2017), National Comprehensive Cancer Network z 2020 r. oraz European Society for Medical Oncology z 2018 r. Nie odnaleziono wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia populacji pediatrycznej z mięsakami tkanek miękkich, jednakże wytyczne NCCN AYA Oncology oraz PTOK 2017 wskazują, iż leczenie dzieci z mięsakami powinno opierać się na zaleceniach dotyczących leczenia dorosłych pacjentów.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie sunitynibu w leczeniu mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich. 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)”, którego kryteria włączenia wyszczególniają m.in. mięsaka 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 mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich, jednakże pembrolizumab nie ma rejestracji w ocenianym wskazaniu. Z kolei europejskie wytyczne ESMO 2018 rekomendują zastosowanie cedyranibu w analizowanym wskazaniu, jednakże zgodnie z informacjami na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA), wycofano wniosek o dopuszczenie do obrotu tego leku.

Wśród zalecanych terapii europejskie wytyczne wskazują także na zastosowanie trabektydyny w II i kolejnych liniach leczenia mięsaków tkanek miękkich. Zgodnie z ChPL Yondelis trabektydyna jest wskazana do stosowania u pacjentów dorosłych z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia tymi lekami. Jednakże dane dotyczące skuteczności trabektydyny opierają się głównie na wynikach uzyskanych u pacjentów z tłuszczakomięsakami i mięsakami gładkokomórkowymi.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz opinię eksperta można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną jest sunitynib – lek zalecany przez wytyczne kliniczne w leczeniu mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich, podobnie jak pazopanib refundowany w tym wskazaniu w Polsce w populacji osób dorosłych. Tym samym w ramach niniejszego raportu jako alternatywną dla leczenia pazopanibem przyjęto leczenie sunitynibem.

### **Skuteczność i bezpieczeństwo sunitynibu**

Bazując na wcześniejszych raportach Agencji (AOTM-DS-431-29-2013, BOR.434.8.2019, OT.4321.28.2019) przygotowanych na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania sunitynibu w leczeniu mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49): mięsaka pęcherzykowy (ang. alveolar soft part sarcoma) w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, w ramach raportu opisano badanie Orbach 2013, które stanowi jedyne odnalezione badanie sunitynibu uwzględniające pacjentów pediatrycznych z ASPS (zakres wieku 2-21 lat) oraz badanie Jagodzińska-Mucha 2017, które uwzględniało największą liczbę pacjentów z ASPS leczonych sunitynibem (N=15), w porównaniu z innymi badaniami retrospektywnymi.

W badaniu Orbach 2013 leczonych sunitynibem było 5 pacjentów z ASPS nieleczonym uprzednio, w tym 1 pacjent z całkowitą resekcją choroby i 4 pacjentów z chorobą przerzutową. 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, a jeden pacjent zrezygnował z terapii z powodu



występujących ciężkich, skórnych, długo trwających zdarzeń niepożądanych, pomimo stabilizacji guza po 12 miesiącach terapii.

W badaniu Jagodzińska-Mucha 2017 odsetek przeżyć 5-letnich wyniósł 49% (95%CI: 29%; 63%), a odsetek 5-letnich przeżyć bez progresji choroby wyniósł 30% (95%CI: 16%; 44%). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 56 miesięcy, a mediana przeżycia bez progresji choroby 19 miesięcy. Korzyść kliniczną z leczenia sunitynibem odniosło 14 pacjentów w tym 6 uzyskało odpowiedź częściową na leczenie. W analizowanym okresie (mediana 38 miesięcy, zakres: 5 – 69 mies.) 6 pacjentów zmarło z powodu progresji choroby. 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.

### Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze zleceniem MZ wartość netto 3-miesięcznej terapii lekiem Votrient jednego pacjenta wyniesie [REDAKTOWANE] PLN. Oszacowana na podstawie wskazanych danych wartość brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Votrient wyniesie [REDAKTOWANE]

Zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w zleceniu MZ, zakładane jest podanie 180 tabletek po 400 mg leku Votrient podczas 3-miesięcznej terapii tj. 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.

Zgodnie z obliczeniami analityków Agencji, koszt brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Votrient oszacowany na podstawie danych przedstawionych w zleceniu MZ jest [REDAKTOWANE] niż koszt brutto oszacowany na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r. (37 558 PLN). Ponadto warto zaznaczyć, że koszt brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Votrient oszacowany na podstawie zlecenia MZ [REDAKTOWANE]

Do oszacowań kosztów związanych z technologią alternatywną tj. sunitynibem, posłużono się dawkowaniem z programu lekowego B.8. „Leczenie mięsaków tkanek miękkich”. Sutent 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 wyższy od 3-miesięcznego kosztu terapii pazopanibem oszacowanego na podstawie Obwieszczenia MZ. Koszt brutto 3-miesięcznej terapii sunitynibem na podstawie cen z komunikatu DGL z marca 2019 r. wynosi 28 267 PLN i jest [REDAKTOWANE] niż koszt 3-miesięcznej terapii pazopanibem na podstawie danych z zlecenia MZ.

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

Prof. Styczyński ankietowany przez Agencję wskazał, że przewidywana możliwa liczba pacjentów rocznie, u których dochodzi do oporności na kilka linii terapii wynosi około 5, natomiast u których dochodzi do oporności po pierwszej linii terapii: około 10.

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 od [REDAKTOWANE] do [REDAKTOWANE] na podstawie kosztów przedstawionych w zleceniu MZ oraz od 257 tys. do 514 tys. na podstawie cen z Obwieszczenia MZ.

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 28.02.2020 r., znak PLD.4530.414.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 28.02.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku

- Votrient (pazopanib), 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 (RDTL).

We załączniku dołączonym do powyższego zlecenia podano schemat zastosowanego uprzednio leczenia:

- I linia – CAVAIE: ifosfamid, winkrystyna, aktynomycyna, karboplatyna, epirubicyna, etopozyd; radioterapia; zabiegi chirurgiczne; O- TI/O-TE: trosfamid, 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 niniejsze opracowanie dotyczy zastosowania pazopanibu w IV linii leczenia rozsianej postaci mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich w populacji pediatrycznej od 16 roku życia.

Lek Votrient (pazopanib) jest obecnie zarejestrowany w Europie m.in. do leczenia dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (w tym również mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich, ang. alveolar soft part sarcoma), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego. Z uwagi na powyższe wnioskowanie wskazanie jest wskazaniem off-label, gdyż dotyczy populacji pediatrycznej.

Terapia pazopanibem w leczeniu mięsaków tkanek miękkich u dorosłych w ramach programu lekowego „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)” była przedmiotem oceny Agencji w 2013 roku. Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali refundację pazopanibu w ramach powyższego programu lekowego za zasadną.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 1 marca 2020 r. produkt leczniczy Votrient (pazopanib) jest aktualnie refundowany w ramach dwóch programów lekowych, w tym w ramach programu B.8. „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)”. Do leczenia Votrient w ramach programu B.8 kwalifikują się pacjenci powyżej 18 roku życia z mięsakiem tkanek miękkich w stadium zaawansowanym (nieresekcyjny lub przerzutowy), w tym również pacjenci z mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich. Kryterium wiekowe jest jednym z kryteriów kwalifikacji do programu, co stanowi kryterium wykluczenia dla wnioskowanej populacji.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

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 [Orpha.net].

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

#### Epidemiologia

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 [PTOK 2017].

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 [KRN 2017].

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. [Wytyczne UK].

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) [Mitton 2011].

### Rokowanie

Najistotniejsze czynniki wpływające na rokowanie u chorych na mięsaki to: stopień złośliwości histologicznej (G, grading), wielkość guza pierwotnego, położenie guza (pod- lub nadpowięziowo), obecność przerzutów, stan marginesu chirurgicznego, wystąpienie wznowy. Rokowanie w stadium uogólnienia jest złe, mediana przeżycia wynosi ok. 12–15 miesięcy [PTOK 2017].

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 [Orpha.net]. 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 [Mitton 2011].

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję. Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według eksperta klinicznego

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X

Prof. Styczyński wskazał, że *nowotwory lite (narządowe), które nie będą leczone lub będą leczone niewłaściwie prowadzą do zgonu pacjenta.*

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Votrient]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Votrient (pazopanib), tabletki powlekane á 400 mg
Wnioskowane wskazanie	Rozsiana postać mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich (ICD-10: C49.8) – leczenie pacjentów pediatrycznych od 16 roku życia
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC)</u></p> <p>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).</p> <p><u>Mięsaki tkanek miękkich (ang. soft tissue sarcoma, STS)</u></p> <p>Produkt Votrient jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka 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.</p>
Wnioskowane dawkowanie	2 tabletki raz na dobę

<b>Droga podania</b>	Doustne
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące

\*W badaniu rejestracyjnym III fazy (VEG110727), przeprowadzonym w populacji pacjentów z zaawansowanym mięśniakiem tkanek miękkich wzięły udział m.in.: osoby z guzami o niepewnej histogenezie w tym z mięśniakiem pęcherzykowym tkanek miękkich (ang. alveolar soft part sarcoma).

#### **Komentarz analityków Agencji:**

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem off-label, z uwagi na fakt, iż wskazanie rejestracyjne obejmuje leczenie dorosłych pacjentów, a populacja, której dotyczy wnioski, 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. Dane nie są dostępne. 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 mięśniakomięśaka prążkowanokomórkowego, mięśniaków tkanek miękkich nie będących mięśniakomięśakami prążkowanokomórkowymi i guzami z rodziny mięśniaków Ewinga.

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania terapii skojarzonej pazopanibem we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.03.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z populacji pediatrycznej od 16 r. ż. z rozsiałą postacią mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich; w przypadku nieodnalezienia dowodów ściśle odpowiadających zdefiniowanej populacji do analizy będą kwalifikowane badania dotyczące szerszej populacji	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Pazopanib w postaci tabletek, stosowany w dawce 800 mg na dobę lub zbliżonej	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	Sunitynib; w przypadku braku odnalezienia badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorem będą kwalifikowane badania z dowolnym komparatorem	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	niezgodne ze wskazanymi w kryteriach włączenia, np. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków (w przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy będą kwalifikowane badania o najwyższej jakości)	brak
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście,</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia.</li> </ul>

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do opracowania 3 opisy przypadków nastoletnich pacjentów z mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich (ASPS, ang. alveolar soft part sarcoma) leczonych pazopanibem przedstawione w publikacjach: Kuo 2016 i Funakoshi 2017.

Ponadto w ramach wyszukiwania odnaleziono badanie kliniczne fazy I pazopanibu (NCT00929903) przeprowadzone w populacji młodych pacjentów z guzami litymi lub pierwotnymi OUN, które nawróciły po wcześniejszym leczeniu lub nie odpowiedziały na wcześniejszą terapię. Z uwagi na nieliczne dane dotyczące stosowania pazopanibu w populacji pediatrycznej z ASPS włączono je do raportu jako dodatkowe źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanego leku.

Z uwagi na fakt, że wnioskowaną populację stanowią osoby między 16 a 18 rokiem życia dodatkowo w raporcie przedstawiono wyniki zastosowania pazopanibu u dorosłych z ASPS. W tym celu włączono do raportu badanie kliniczne II fazy, w którym pazopanib przyjmowało 6 dorosłych pacjentów z przerzutowym lub nieresekcyjnym mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich.

Odnalezione badania charakteryzowały się następującymi ograniczeniami:

- dowody dotyczące stosowania pazopanibu w populacji pediatrycznej są niskiej jakości (opisy przypadków, badanie I i II fazy), żadne badanie nie było kontrolowane;
- w odnalezionych dowodach liczba opisanych pacjentów z mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich leczonych pazopanibem jest niewielka i wynosi 10 osób, w tym 4 osoby poniżej 18 r.ż., co wynika z faktu, że ASPS jest chorobą rzadką;
- charakterystyka pacjentów we włączonych badaniach pazopanibu jest różna i uwzględnia osoby leczone jak i nieleczone uprzednio z powodu choroby rozlanej;
- badania technologii alternatywnej (sunitynibu) również są niskiej jakości (2 badania retrospektywne) i dotyczą niewielu pacjentów z ASPS (łącznie 19).

### 3.1.1. Badania dotyczące populacji pediatrycznej leczonej pazopanibem

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki stosowania terapii pazopanibem u 3 nastolatków z mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich. Dwie osoby opisane w publikacji Kuo 2016 otrzymały terapię pazopanibem w ramach badania NCT00929903, którego wyniki opisano w publikacji Glade Bender 2013 włączonej do niniejszego raportu. U wszystkich pacjentów odnotowano kilkumiesięczną stabilizację choroby. U jednej osoby wystąpienie działań niepożądanych skutkowało koniecznością zmniejszenia dawki.

**Tabela 4. Badania dotyczące stosowania pazopanibu u dzieci i młodzieży z mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich (ASPS, ang. alveolar soft part sarcoma)**

Kod badania (typ badania)	Charakterystyka pacjentów leczonych pazopanibem	Interwencja	Wyniki skuteczności	Wyniki bezpieczeństwa
Kuo 2016 (opis 2 przypadków)	Pacjent 1: pacjentka z diagnozą ASPS w wieku 12 lat, po 2 wznowach miejscowych, w chwili rozpoczęcia terapii pazopanibem z licznymi przerzutami do płuc.	Pazopanib 500 mg dziennie w ramach badania klinicznego NCT00929903 (I linia terapii układowej)	Zmiany w płucach pozostały stabilne przez 6 miesięcy. Terapię przerwano z powodu progresji choroby po 6 miesiącach.	Terapia dobrze tolerowana z wyjątkiem pojawienia się zmian w jamie ustnej, które reagowały na pirydoksynę.
	Pacjent 2: pacjentka z diagnozą rozlanego ASPS w wieku 17 lat I linia – 2 cykle winkrystyny, cyklofosfamid, i doksorubicyny, 2 cykle ifosfamid i etopozydu II linia – interferon $\alpha$ -2a III linia – sorefenib IV linia – trabektydyna V linia – sorafen b, rapamycyna VI linia – cedyran b (w trakcie farmakoterapii przebyta resekcja górnej części prawego płata płuca i laminektomia)	Pazopanib 800 mg dziennie, a następnie 600 mg dziennie w ramach badania klinicznego NCT00929903 (7 linia terapii układowej)	W dynamicznym MRI wykazano zmniejszenie objętości krwi guza i przepuszczalności naczyń krwionośnych, zaobserwowano niewielką odpowiedź po 2 cyklach. Po 7 cyklach terapii nastąpiła progresja.	Wystąpiła anoreksja ograniczająca leczenie, nudności i ból związany z nowotworem.
Funakoshi 2017 (opis przypadku)	Pacjentka z diagnozą ASPS z przerzutami do płuc w wieku 11 lat; przebyta operacja i przyjęte 2 cykle ifosfamid, doksorubicyny i winkrystyny; obserwacja przez 2 lata przed terapią pazopanibem	Pazopanib 600 mg dziennie, następnie z powodu działań niepożądanych, które wystąpiły 5 miesięcy od rozpoczęcia leczenia dawka zmniejszona do 400 mg dziennie	Wyraźna poprawa wielu zmian w płucach po rozpoczęciu leczenia. Trzy miesiące od zmniejszenia dawki zmiany w płucach zaczęły powoli rosnać.	Odnotowano utratę i odbarwienie włosów, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie i bóle mięśni.

Skróty: MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. Magnetic Resonance Imaging), ASPS – mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (ang. alveolar soft part sarcoma)

#### **Dodatkowe dowody**

Poniżej przedstawiono charakterystykę oraz najważniejsze wyniki badania klinicznego I fazy NCT00929903, w ramach którego stosowano pazopanib u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z nowotworami litymi lub nowotworami pierwotnymi OUN. W badaniu wzięło udział 28 pacjentów z mięsakami, w tym 3 osoby z mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich. Łącznie w badaniu wzięło udział 51 osób. Mediana wieku

wszystkich pacjentów wyniosła 12,9 (zakres: 3,8-23,9), a mediana wcześniejszych schematów chemioterapii wyniosła 2 (zakres: 0-15).

**Tabela 5. Charakterystyka badania NCT00929903 włączonego do raportu**

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>NCT00929903 (publikacja Glade Bender 2013)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Alex's Lemonade Stand Foundation, Columbia University's Clinical and Translational Science Awards Grant No. UL1RR024156, GlaxoSmithKline, Phase I/Pilot Consortium Grant No. U01 CA97452 of the Children's Oncology Group from the National Cancer Institute</p>	<p>- wieloośrodkowe badanie kliniczne I fazy</p> <p>- <u>cel badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>określenie maksymalnej tolerowanej dawki pazopanibu w postaci tabletki (część 1) lub zawiesiny (część 2a) u dzieci z nowotworami;</li> <li>zdefiniowanie i opisanie toksyczności, farmakodynamiki i farmakokinetyki dwóch formułacji;</li> <li>badanie wywołanych przez pazopanib zmian w objętości krwi guza i przepuszczalności naczyń z zastosowaniem obrazowania dynamicznego po wzmocnieniu kontrastowym (ang. dynamic contrast enhanced imaging, DCE) przy użyciu rezonansu magnetycznego w podgrupie pacjentów z mięsakami tkanek miękkich (część 2b)</li> </ul> <p>- <u>okres obserwacji:</u> brak danych, maksymalna zakładana liczba cykli wynosiła 24</p> <p>- <u>interwencja:</u> pazopan b raz dziennie w 28-dniowych cyklach bez przerw</p> <p>Początkowa dawka tabletki (część 1) wynosiła 275 mg/m<sup>2</sup>, z planowanym zwiększeniem do 350, 450 i 600 mg/m<sup>2</sup>; przepisywane dawki były zaokrąglane do najbliższej tabletki 50 mg według powierzchni ciała za pomocą nanogramu.</p> <p>Początkowa dawka zawiesiny (część 2a) wynosiła 50% maksymalnej tolerowanej dawki dla postaci tabletki, bazując na danych dotyczących stosowania zawiesiny u dorosłych.</p> <p>Pacjenci z części 2b stosowali całe tabletki na poziomie maksymalnej tolerowanej dawki ustalonej w części 1.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku 2–22 lata z opornym lub nawrotnym nowotworem litym lub pierwotnym OUN;</li> <li>Pacjenci z części 2b (kohorta poddana DCE-MRI): <ul style="list-style-type: none"> <li>diagnoza mięsaka tkanek miękkich,</li> <li>niewymagana anestezja do przeprowadzenia obrazowania,</li> <li>wiek ≤25 lat.</li> </ul> </li> </ul> <p>Pozostałe, główne kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>powrót do zdrowia po wcześniejszej terapii,</li> <li>odpowiednia wyjściowa funkcja nerek, wątroby, serca i hematologiczna,</li> <li>normalne ciśnienie krwi bez stosowania leków hipotensyjnych; stabilna suplementacja tyroksyny w przypadku niedoczynności tarczycy.</li> </ul> <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>aktywne krwawienie, krwotok śródnawotworowy lub skaza krwotoczna,</li> <li>historia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych,</li> <li>przyjmowanie leków przeciwplatekcyjnych lub przeciwzakrzepowych,</li> <li>zaburzone gojenie się ran,</li> <li>przetoka brzuszna, perforacja lub ropień,</li> <li>niekontrolowana infekcja.</li> </ul>

Skróty: OUN – ośrodkowy układ nerwowy, DCE-MRI - obrazowanie dynamiczne po wzmocnieniu kontrastowym przy użyciu rezonansu magnetycznego (ang. dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging)

### **Skuteczność**

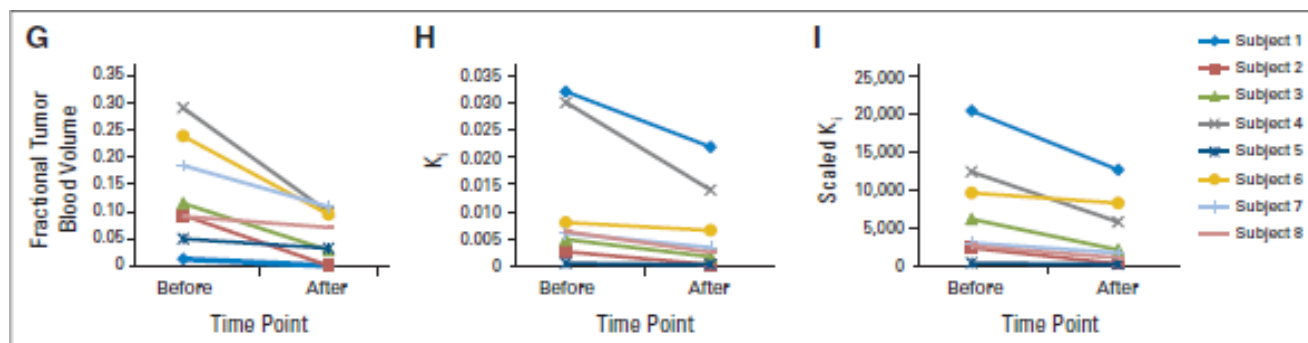
#### **Odpowiedź na leczenie**

Osiem osób włączonych do badania uzyskało stabilizację choroby na co najmniej 6 miesięcy, w tym 2 pacjentów z mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich oraz pięciu pacjentów z innymi mięsakami.

#### **Pozostałe, surogatowe punkty końcowe**

Wyniki 8 z 10 pacjentów z mięsakami tkanek miękkich poddanych badaniu DCE-MRI nadawały się do interpretacji. Każdy z ośmiorga pacjentów doświadczył zmniejszenia 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%) (p=0,004). 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. Szczegóły przedstawia rycina poniżej.

**Rysunek 1. Wyniki badania DCE-MRI wykonanego przed oraz po 15±2 dniach od rozpoczęcia terapii pazopanibem: G – objętość krwi guza, H – przepuszczalność naczyń ( $K_i$  – stała szybkości przepuszczalności), I – skalowany wynik przepuszczalności naczyń (źródło: Glade Bender 2013)**



## Bezpieczeństwo

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, bezwzględna liczba limfocytów, bezwzględna liczba neutrofilów, anemia, proteinuria, nadciśnienie tętnicze.

Toksyczność terapii odnotowaną podczas pierwszego cyklu oraz kolejnych cykli w grupie pacjentów stosujących pazopanib w formie tabletek (grupa 1 i 2b) przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Zdarzenia niepożądane odnotowane w grupie pacjentów stosujących tabletki (część 1 i 2b badania NCT00929903; N=35)**

Typ stwierdzonej toksyczności	Maksymalny stopień nasilenia obserwowany podczas 1-go cyklu, n (%)				Maksymalny stopień nasilenia obserwowany podczas kolejnych cykli, n (%)			
	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4
Układ żołądkowo-jelitowy i metaboliczny								
Biegunka	12 (34)	4 (11)	-	-	7 (20)	2 (6)	-	-
Nudności	9 (26)	2 (6)	-	-	6 (17)	1 (3)	-	-
Wymioty	9 (26)	3 (9)	-	-	5 (14)	2 (6)	-	-
Ból brzucha	2 (6)	2 (6)	-	-	1 (3)	2 (6)	-	-
Anoreksja	2 (6)	2 (6)	-	-	1 (3)	-	1 (3)	-
Zwiększona aktywność ALT	8 (23)	1 (3)	-	-	4 (11)	1 (3)	1 (3)	-
Zwiększona aktywność AST	8 (23)	-	-	-	7 (20)	1 (3)	-	-
Zwiększona aktywność amylazy w surowicy	3 (9)	1 (3)	1 (3)	-	1 (3)	3 (9)	-	-
Zwiększona aktywność lipazy	1 (3)	2 (6)	-	1 (3)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	-
Hiperglikemia	4 (11)	-	-	-	7 (20)	1 (3)	-	-
Hipofosfatemia	2 (6)	1 (3)	1 (3)	-	2 (6)	4 (11)	-	-
Ogólnoustrojowe								
Zmęczenie	9 (26)	4 (11)	-	-	3 (9)	2 (6)	-	-
Ból głowy	6 (17)	5 (15)	-	-	1 (3)	3 (9)	-	-
Zawroty głowy	6 (17)	-	-	-	-	-	-	-
Ból nowotworowy pleców/	2 (6)	1 (3)	1 (3)	-	-	-	2 (6)	-



Typ stwierdzonej toksyczności	Maksymalny stopień nasilenia obserwowany podczas 1-go cyklu, n (%)				Maksymalny stopień nasilenia obserwowany podczas kolejnych cykli, n (%)			
	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4
Wysypka plamisto-grudkowa / dłoni i stóp	1 (3)	3 (9)	-	-	1 (3)	1 (3)	1 (3)	-
Hematologiczne								
Trombocytopenia	8 (23)	1 (3)	-	-	11 (31)	-	-	-
Bezwzględna liczba limfocytów	5 (14)	-	1 (3)	-	5 (14)	7 (20)	-	-
Bezwzględna liczba neutrofilii	3 (9)	5 (14)	1 (3)	-	3 (9)	6 (17)	4 (11)	1 (3)
Anemia	1 (3)	1 (3)	-	-	6 (17)	1 (3)	2 (6)	-
Będące wynikiem mechanizmu działania leków z grupy MTKI								
Proteinuria	5 (14)	2 (6)	1 (3)	-	8 (23)	1 (3)	-	-
Nadciśnienie tętnicze	3 (9)	6 (17)	2 (6)	-	3 (9)	5 (14)	-	-
Zaburzenia skurczowe lewej komory serca	3 (9)	1 (3)	-	-	4 (11)	2 (6)	-	-
Bradykardia zatokowa	4 (11)	-	-	-	3 (9)	-	-	-
Niedoczynność tarczycy	4 (11)	1 (3)	-	-	5 (14)	3 (9)	-	-

Skróty: MTKI – wielokierunkowy inh bitor receptora kinazy tyrozynowej (ang. multitargeted tyrosine kinase receptor inhibitor), ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa

### 3.1.2. Badania dotyczące osób dorosłych leczonych pazopanibem

Poniżej przedstawiono charakterystykę oraz najważniejsze wyniki badania NCT02113826, w ramach którego stosowano pazopanib u osób dorosłych z przerzutowym mięśniakiem pęcherzykowym tkanek miękkich. W badaniu wzięło 6 pacjentów. Mediana wieku wyniosła 29,5 roku (zakres: 23-36). Mediana wcześniejszych terapii wyniosła 0 (zakres: 0-2)

Tabela 7. Charakterystyka badania NCT02113826 włączonego do raportu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
NCT02113826 (publikacja Kim 2019) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> GlaxoSmithKline, Novartis Pharmaceuticals Corporation	- wieloośrodkowe, otwarte, niekontrolowane badanie kliniczne II fazy - <u>cel badania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa pazopan bu u pacjentów z przerzutowym ASPS - <u>interwencja:</u> pazopanib w dawce 800 mg dziennie w 28-dniowych cyklach, mediana cykli wyniosła 7,5 (zakres: 6-21) - <u>okres obserwacji:</u> mediana 33 miesiące (zakres: 18,7-39,3 miesiąca)	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>histologicznie potwierdzony przerzutowy lub nieresekcyjny mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich,</li> <li>brak wcześniejszego leczenia lub stosowanie wcześniej chemioterapii z wyjątkiem inhibitorów VEGF</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowity odsetek odpowiedzi w ocenie badacza (ORR, ang. overall response rate) wg kryteriów RECIST 1.1</li> </ul> <u>Drużorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>toksyczność terapii,</li> <li>przeżycie bez progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival),</li> <li>przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival).</li> </ul>

Skróty: VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor)

### Skuteczność

W trakcie trwania badania, dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 33 miesiące, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Dwoje pacjentów zmarło z powodu progresji choroby.

Mediana 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%).

Charakterystykę pacjentów wraz z wynikami leczenia pazopanibem przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Charakterystyka pacjentów z badania NCT02113826 i wyniki leczenia**

Charakterystyka	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Pacjent 4	Pacjent 5	Pacjent 6
Wiek, lata	33	28	36	31	23	28
Przebyta operacja	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Choroba przerzutowa	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Liczba wcześniej stosowanych schematów chemioterapii	0	1	2	0	0	0
Najlepsza odpowiedź na pazopanib	stabilizacja choroby	stabilizacja choroby	stabilizacja choroby	częściowa odpowiedź	stabilizacja choroby	stabilizacja choroby
PFS, miesiące	8,0	5,5	20,3	5,5	22,2	5,4
OS, miesiące	17,1	37,8	36,2	32,0	33,9	31,1

Skróty: OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS - przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival)

### **Bezpieczeństwo**

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.

Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych odnotowaną podczas wszystkich cykli terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Działania niepożądane odnotowane podczas trwania badania NCT02113826 (N=6)**

Zdarzenie niepożądane	Stopień 1, n (%)	Stopień 2, n (%)	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)	Dowolnego stopnia, n (%)
Zmęczenie	2 (33)	-	-	-	2 (33)
Anoreksja	1 (17)	-	-	-	1 (17)
Nudności	1 (17)	-	-	-	1 (17)
Wymioty	1 (17)	-	-	-	1 (17)
Ból brzucha	3 (50)	-	-	-	3 (50)
Biegunka	4 (67)	1 (17)	1 (17)	-	6 (100)
Zapalenie śluzówki jamy ustnej	1 (17)	-	-	-	1 (17)
Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej	1 (17)	-	-	-	1 (17)
Zmniejszenie liczby neutrofilii	-	1 (17)	-	-	1 (17)
Nadciśnienie tętnicze	-	2 (33)	-	-	2 (33)
Proteinuria	-	1 (17)	-	-	1 (17)
Ból głowy	1 (17)	-	-	-	1 (17)

### **3.1.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnej – sunitynibu**

Z uwagi na fakt, że odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie sunitynibu w leczeniu rozlanego mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich, a ponadto sunitynib jest refundowany w populacji dorosłych pacjentów z rozlanym mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich w Polsce, w ramach niniejszej analizy sunitynib został uznany za komparator.

W ramach wyszukiwania dowodów naukowych dotyczących zastosowania sunitynibu w analizowanym wskazaniu posłużono się wcześniejszymi raportami Agencji (AOTM-DS-431-29-2013, BOR.434.8.2019,

OT.4321.28.2019) przygotowanymi na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania sunitynibu w leczeniu mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49): mięsak pęcherzykowy (ang. alveolar soft part sarcoma) w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej.

W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystykę oraz wyniki retrospektywnego badania Orbach 2013, w którym oceniono skuteczność różnych terapii – m.in. sunitynibu (n=5) w leczeniu mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich (ASPS) u dzieci i młodych dorosłych (zakres wieku 2-21 lat). Badanie Orbach 2013 było jedynym odnalezionym badaniem sunitynibu uwzględniającym pacjentów pediatrycznych z ASPS.

Z uwagi na małą liczbę pacjentów pediatrycznych stosujących sunitynib w badaniu Orbach 2013, zakres wieku populacji, której dotyczy zlecenie MZ (16-18 lat), a także na zalecenia wytycznych klinicznych wskazujące, iż pacjenci pediatryczni mogą być leczeni schematami zalecanymi dla pacjentów dorosłych, zdecydowano o włączeniu badania retrospektywnego Jagodzińska-Mucha 2017. W badaniu Jagodzińska-Mucha 2017 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu w populacji dorosłych pacjentów z ASPS. Ponadto było to badanie, które uwzględniało najwięcej pacjentów z ASPS leczonych sunitynibem, w porównaniu z innymi badaniami retrospektywnymi. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

**Tabela 10. Charakterystyka badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania sunitynibu w populacji pediatrycznej – Orbach 2013 oraz populacji dorosłych – Jagodzińska-Mucha 2017 z ASPS**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Orbach 2013</b> <u>Źródło finansowania:</u> bd.	Retrospektywne badanie obserwacyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe (7 europejskich pediatrycznych grup kooperacyjnych) <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>chirurgiczne usunięcie guza</li> <li>radioterapia</li> <li>chemioterapia: głównie ifosfamid+doksorubicyna,</li> <li>sunitinib (brak danych o dawkowaniu i sposobie podania)</li> </ul> <u>Okres obserwacji:</u> 240 miesięcy (mediana 126 miesięcy)	<u>Kryteria włączenia:</u> - okres, w którym trwało leczenie: 1980-2009 - wiek: 0-21 lat (mediana 13 lat) - histologicznie zdiagnozowany ASPS potwierdzony przez panel ekspertów lub obecność białka fuzyjnego ASPSCR1-TFE3 w tkance guza zlokalizowanego poza nerką <u>Populacja:</u> dzieci i młodsi dorośli (zakres 2-21 lat) z ASPS, którzy nie byli uprzednio leczeni <u>Liczba pacjentów:</u> N=51 (w tym 5 leczonych sunitynibem)	<ul style="list-style-type: none"> <li>OS (ang. Overall survival) przeżycie całkowite</li> <li>EFS (ang. event-free survival) przeżycie wolne od zdarzeń związanych z nowotworem; definiowane, jako czas do nawrotu choroby po osiągnięciu całkowitej odpowiedzi (CR), niepowodzenie w lokalnej kontroli nowotworu, postępujące zaawansowanie choroby w stadium przerzutowym, zgon</li> </ul>
<b>Jagodzińska-Mucha 2017</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania	Badanie retrospektywne uwzględniające wyniki leczenia pacjentów w latach 2009 – 2015 w 1 ośrodku referencyjnym zajmującym się leczeniem mięsaka tkanek miękkich. <u>Interwencja:</u> sunitynib – dawka początkowa u 14 pacjentów: 37,5 mg/dobę, u 1 pacjenta 50 mg/dobę w schemacie 4 tygodnie terapii/ 2 tygodnie przerwy. <u>Okres obserwacji:</u> Mediana czasu od postawienia diagnozy do rozpoczęcia terapii sunitynibem wyniosła 6 miesięcy (zakres 2-156 miesięcy). Mediana okresu obserwacji po rozpoczęciu leczenia sunitynibem: 38 miesięcy (zakres: 5 – 69 mies.). Badanie było kontynuowane do wystąpienia progresji choroby (PD) potwierdzonej w tomografii komputerowej lub w przypadku nieakceptowalnej toksyczności.	<u>Kryteria włączenia:</u> Nieresekcyjny mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich z przerzutami (choroba pierwotna z przerzutami lub choroba uogólniona, która wystąpiła po leczeniu guza pierwotnego (przerzuty do płuc i/ lub do kości)) <u>Liczba pacjentów:</u> 15 <u>Mediana wieku w momencie diagnozy:</u> 32 lata (zakres: 18 – 57 lat) <u>Wcześniejsze terapie:</u> Pięciu pacjentów otrzymało co najmniej jedną linię chemioterapii (zakres 1-2) przed zastosowaniem sunitynibu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – czas od rozpoczęcia leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby, zgonu lub do ostatniej wizyty obserwacji,</li> <li>przeżycie całkowite (OS) – czas od rozpoczęcia leczenia do czasu wystąpienia zgonu lub do ostatniej wizyty obserwacji,</li> <li>korzyść kliniczna zdefiniowana jako suma odpowiedzi częściowych (PR) i przypadków stabilnej choroby (SD) dla okresu przynajmniej 4 miesięcy,</li> <li>występowanie zdarzeń niepożądanych.</li> </ul> Odpowiedź na leczenie była oceniana za pomocą kryteriów oceny odpowiedzi RECIST 1.1.

Skróty: ASPS - mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (ang. alveolar soft part sarcoma), CR – całkowita odpowiedź (ang. complete response), EFS – przeżycie wolne od zdarzeń związanych z nowotworem (ang. event-free survival), OS – przeżycie całkowite, PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PFS – przeżycie bez progresji choroby, PR – częściowa odpowiedź (ang. partial response), SD – stabilna choroba (ang. stable disease)

## Orbach 2013

### Skuteczność i bezpieczeństwo

W badaniu Orbach 2013 podzielono populację na cztery podgrupy w zależności od stany 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 1 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

### Skuteczność

Odsetek 5-letnich przeżyć w badaniu Jagodzińska-Mucha 2017 wyniósł 49%, natomiast odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby po 5 latach wyniósł 30%. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 56 miesięcy, a mediana przeżycia bez progresji choroby 19 miesięcy. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

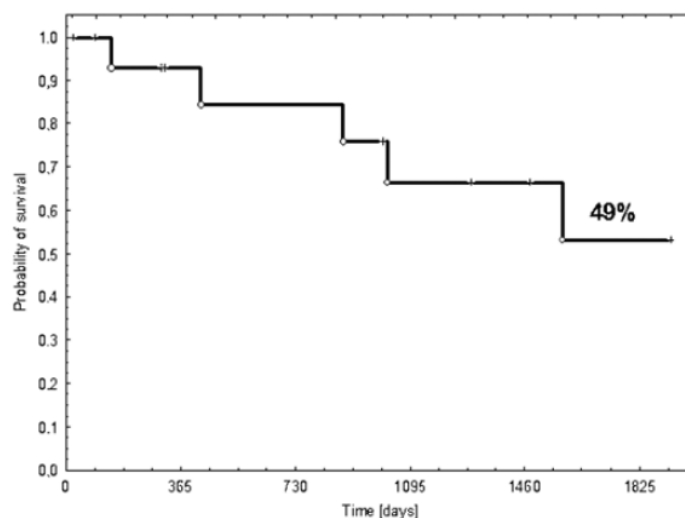
**Tabela 11. Wyniki OS i PFS w grupie pacjentów z ASPS leczonych sunityniem na podstawie badania Jagodzińska-Mucha 2017 (N=15)**

Punkt końcowy	Mediana [mies.]	% (95% CI)
5-letni OS	56	49% (29; 63)
5-letni PFS	19	30% (16; 44)
6- miesięczny PFS	-	86%

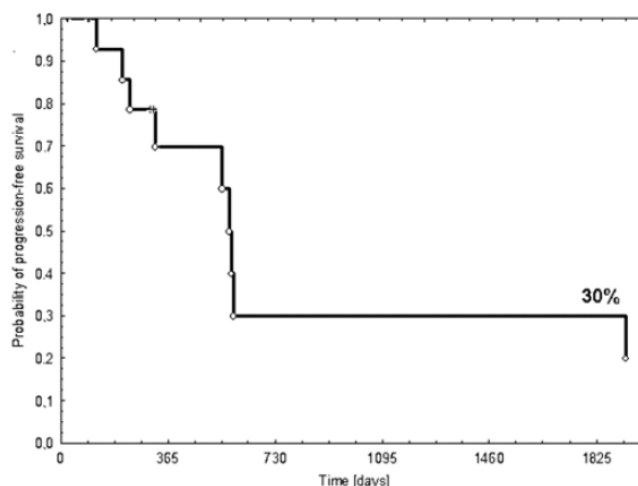
Skróty: CI - przedział ufności (ang. confidence interval), OS - przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)

Poniżej przedstawione krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego oraz dla przeżycia wolnego od progresji choroby.

**Rysunek 2. Krzywa przeżycia całkowitego dla całej populacji z ASPS leczonych sunitynibem w badaniu (źródło: Jagodzińska-Mucha 2017)**



**Rysunek 3. Krzywa przeżycia wolnego od progresji dla całej populacji z ASPS leczonych sunitynibem w badaniu (źródło: Jagodzińska-Mucha 2017)**



Korzyść kliniczną odniosło 14 pacjentów w tym 6 uzyskało odpowiedź częściową na leczenie. Szczegóły w poniższej tabeli.

**Tabela 12. Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie sunitynibem w populacji pacjentów z ASPS w badaniu Jagodzińska-Mucha 2017**

Punkt końcowy	n (%), N=15
Korzyść kliniczna	14* (93%)
Odpowiedź częściowa	6 (40%)
Stabilizacja choroby	8 (53%)
Progresja choroby	1 (7%)

\* oszacowanie własnie analityków

W czasie analizy 4 pacjentów kontynuowało terapię. Pięciu pacjentów było leczonych sunitynibem przez okres dłuższy niż 2 lata, natomiast 6 osób otrzymywało kolejne linie leczenia ogólnego po progresji choroby podczas terapii sunitynibem.

### Bezpieczeństwo

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.

**Tabela 13. Wyniki analizy bezpieczeństwa sunitynibu na podstawie badania Jagodzińska-Mucha 2017**

Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia bez względu na stopień ciężkości, n (%)	Stopień 1 lub 2, n (%)	Stopień 3, n (%)
Neutropenia	8 (53)	2 (13)	6 (40)
Trombocytopenia	4 (27)	1 (7)	3 (20)
Niedoczynność tarczycy	9 (60)	9 (60)	-
Zespół dłoniowo-podeszwy	8 (53)	8 (53)	-

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.

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Prof. Styczyński, ankietowany przez Agencję, przekazał następujące informacje dotyczące skuteczności praktycznej ocenianej technologii lekowej: „*Kontrolę przebiegu choroby uzyskiwano u 46-61%, co biorąc pod uwagę odporność na wcześniejsze linie leczenia jest wynikiem znakomitym*”. Opinia poparta badaniami retrospektywnymi Yoo 2015, Seto 2019. W badaniu Yoo 2015 wzięli udział pacjenci z przerzutowymi mięsakami tkanek miękkich, którzy otrzymali pazopanib jako terapię ratunkową po co najmniej jednej wcześniejszej terapii cytotoksycznej. Natomiast w badaniu Seto 2019 brali udział pacjenci z zaawansowanymi mięsakami tkanek miękkich i mięsakami kości.

### Informacje na podstawie ChPL

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-mózgowy, 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: żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe, zaburzenia czynności lewej komory i odmě opłucnową.

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-mózgowy.

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, złuszczone 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.

### Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Na stronach URPL i EMA 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.

## 4. 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), pochodzącą z raportu oceniającego.

Pierwszorzędownym 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”.

Prof. Styczyński 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).*

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 09.03.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
  - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
  - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
  - European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/>);
- amerykańskie:
  - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
- brytyjskie:
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);

Korzystano również z wyszukiwarki google.

W niniejszym raporcie opisano 3 najbardziej aktualne rekomendacje odnoszące się do leczenia mięsaków tkanek miękkich przygotowane przez: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej z 2017 r. (tłumaczenie pracy Rutkowski 2017), National Comprehensive Cancer Network z 2020 r. oraz 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 PTOK 2017 wskazują, iż leczenie dzieci z mięsakami powinno opierać się na zaleceniach dotyczących leczenia dorosłych pacjentów.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Polskie wytyczne kliniczne</b>	
<p><b>PTOK 2017</b> (tłumaczenie pracy Rutkowski 2017) (polskie)</p> <p>Konfl kt interesów: brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mięsakach tkanek miękkich u dorosłych. Jeśli było to możliwe ograniczono się do opisanego zaleceń dotyczących leczenia mięsaków tkanek miękkich ogółem lub mięsaka pęcherzykowego (bez opisu leków zalecanych w innych podtypach mięsaków) Ponadto ograniczono się do opisanego postępowania w przypadku leczenia chorych w stadium uogólnienia.</b></p> <p><u>Leczenie w stadium uogólnienia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podstawą standardowej chemioterapii w pierwszej linii są antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna) [I, A] ± olaratumab (przeciwciało anti-PDGFR-alfa) [I, B].</li> <li>• Aktywność wykazują również ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel, trabectedyna, erybulina oraz pazopanib w ramach drugiej linii leczenia. Wyniki klinicznych badań nie wykazały istotnej przewagi wielolekowej chemioterapii nad monoterapią i podanie schematów wielolekowych (np. doksorubicyna i dakarbazyna) można rozważać w wybranych typach histologicznych o dużej chemiowrażliwości oraz w przypadkach, w których od odpowiedzi na leczenie zależy możliwość leczenia operacyjnego przerzutów.</li> <li>• Niektóre leki mogą być stosowane w specyficznych typach histologicznych mięsaka tkanek miękkich [II, B] (np. (...) sunitynib — <b>alveolar soft part sarcoma</b> (mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich – przyp. autora)).</li> <li>• Innym lekiem do stosowania u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich (inne niż liposarcoma) po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii jest <b>pazopanib</b> — wyniki badania z losowym doбором chorych wykazały poprawę przeżyć wolnych od progresji wynoszącą 3 miesiące.</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Obiecujące wyniki badań rejestracyjnych (...) II fazy z losowym doбором chorych, wskazują na aktywność, (...) olaratumabu w skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu I linii zaawansowanych mięsakach tkanek miękkich [I, B].</i></li> </ul> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<b>Zagraniczne wytyczne kliniczne</b>	
<p><b>NCCN 2020 (amerykańskie)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w mięsakach tkanek miękkich u dorosłych. Poniżej ograniczono się do opisu układu leczenia mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich.</b></p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba, że wskazano inaczej.</p> <p>Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich jest generalnie niewrażliwy na chemioterapię cytotoksyczną.</p> <p>Terapia układowa w leczeniu mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sunityn b (siła rekomendacji - kategoria 2B);</li> <li>• <b>pazopanib</b>;</li> <li>• pembrolizumab (siła rekomendacji - kategoria 2B).</li> </ul> <p>Wytyczne NCCN z 2020 r. dotyczące terapii onkologicznej u dzieci i młodzieży (NCCN AYA Oncology) w przypadku terapii mięsaków tkanek miękkich zalecają odwołanie się do wytycznych dla dorosłych.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>2A <i>Zalecenie oparte na dowodach niższej wiarygodności, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślne stanowisko Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa.</i></p> <p>2B <i>Zalecenie oparte na dowodach niższej wiarygodności, w stosunku do którego osiągnięto (niejednomyślne) stanowisko Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa.</i></p>
<p><b>ESMO 2018 (europejskie)</b> Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w leczeniu mięsaków tkanek miękkich i tkanki tłuszczowej trzewnej u dorosłych. Jeśli było to możliwe ograniczono się do opisu zaleceń dotyczących leczenia mięsaków tkanek miękkich ogółem lub mięsaka pęcherzykowego (bez opisu leków zalecanych w innych podtypach mięsaków) Ponadto ograniczono się do opisu postępowania w przypadku leczenia chorych w stadium uogólnienia.</b></p> <p>W wytycznych wskazano, że jeśli u młodzieży występują podtypy mięsaków tkanek miękkich charakterystyczne dla dorosłych, należy je leczyć w taki sam sposób jak u dorosłych, chociaż ten sam typ histologiczny nowotworu może wykazywać specyficzne cechy kliniczne, gdy występuje u osób w różnym wieku.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardowa chemioterapia w I linii leczenia oparta jest na antracyklinach [I, A]. Wielkoskładnikowa chemioterapia z odpowiednimi dawkami antracyklin i ifosfamidem może być terapią z wyboru, szczególnie w podtypach wrażliwych na ifosfamid, gdy istnieje potencjalna korzyść z zastosowania terapii oraz w przypadku dobrego stanu pacjenta [I, B];</li> <li>• Opcją leczenia jest również skojarzenie doksorubicyny z lekiem anty-PDGFR - olaratumabem [II, C; ESMO-MCBS v1.1 score: 4]*;</li> <li>• Skojarzenie gamcytabina/docetaksel nie jest zalecane jako I linia leczenia u pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich [I,D];</li> <li>• Trabectedyna jest opcją w II i kolejnych liniach leczenia [I,B] i jest zarejestrowana do terapii zaawansowanego uprzednio leczonego mięsaka z tkanek miękkich;</li> <li>• <b>Pazopanib</b> jest opcją w nieadipogennych mięsakach tkanek miękkich [I,B];</li> <li>• Skojarzeniem dakarbazyny i gemcytabiny lub gemcytabiny i docetakselu jest opcją leczenia u pacjentów leczonych wcześniej doksorubicyną [II,B];</li> <li>• Regorafenib jest opcją leczenia u pacjentów z nieadipogennym, zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich wcześniej leczonych doksorubicyną [II,C];</li> <li>• Istnieją niepotwierdzone dowody na działanie kilku leków celowanych molekularnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Sunitynib i cedyranib w leczeniu mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich, gdzie cel molekularny nie jest znany [IV,C];</b></li> </ul> </li> </ul> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>III - Prospektywne badania kohortowe</p> <p>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</p> <p>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</p> <p>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem</p> <p>D - Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikom, generalnie niezalecane</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

\*Skala korzyści klinicznych wg ESMO, źródło: Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale Version 1.1. Ann Oncol 2017; 28: 2340–2366.

Skróty: AYA – adolescent and young adult, ESMO – European Society for Medical Oncology, NCCN - The National Comprehensive Cancer Network, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

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.

### Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

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 (szczegóły w poniższej tabeli).

Tabela 15. Schemat uprzedniego leczenia w populacji docelowej

Linia leczenia	Zastosowane leczenia
I linia	CAVAIE: ifosfamid, winkrystyna, aktynomycyna, karboplatyna, epirubicyna, etopozyd; radioterapia; zabiegi chirurgiczne; O- T1/O-TE: trosfamid, idarubicyna, etopozyd
II linia	TECC: topotekan, karboplatyna;
III linia	winkrystyna, temodal, irinotekan;
IV linia	pazopanib (3 cykle); pazopan b + gemcytabina (5 cykli) – finansowanie z własnych środków, prawie całkowita remisja

W czasie prac nad raportem otrzymano opinię jednego eksperta, który wskazał, iż obecnie stosowane w Polsce w ocenianym wskazaniu są różne refundowane schematy chemioterapii, w tym schematy stosowane wcześniej w populacji docelowej. Z uwagi na fakt, iż wymienione przez eksperta terapie są terapiami refundowanymi w Polsce, nie mogą stanowić komparatora w ocenianym wskazaniu dla terapii pazopanibem.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie sunitynibu w leczeniu mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich. 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)”, którego kryteria włączenia wyszczególniają m.in. mięsaka 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 mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich, jednakże pembrolizumab nie ma rejestracji w ocenianym wskazaniu.

Europejskie wytyczne ESMO 2018 rekomendują również zastosowanie cedyranibu w leczeniu mięsaka 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 trabektydyny w II i kolejnych liniach leczenia. Zgodnie z ChPL Yondelis trabektydyna jest wskazana do stosowania u pacjentów dorosłych z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia tymi lekami. Jednakże dane dotyczące skuteczności trabektydyny opierają się głównie na wynikach uzyskanych u pacjentów z tłuszczakomięsakami i mięsakami gładkokomórkowymi. Ponadto trabektydyna jest również refundowana w ramach programu lekowego B.8 „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10: C48, C49)”, a jednym z kryteriów włączenia do programu jest rozpoznanie mięsaka o typie histologicznym tłuszczakomięsaka lub mięsaka 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. Tym samym w ramach niniejszego raportu jako technologię alternatywną dla pazopanibu przyjęto sunitynib.

## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty stosowania leku Votrient (pazopanib). Zgodnie ze zleceniem MZ wartość netto 3-miesięcznej terapii lekiem Votrient wyniesie ██████████ PLN. W zleceniu MZ podano wartość netto 3-miesięcznej terapii, czyli koszt z uwzględnieniem marży hurtowej, na podstawie którego analitycy Agencji oszacowali cenę brutto za opakowanie jednostkowe oraz koszt brutto terapii.

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.

Z uwagi na fakt, że lek Votrient jest obecnie refundowany, w tabeli poniżej przedstawiono 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.

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

Do oszacowań związanych z technologią alternatywną posłużono się dawkowaniem z programu lekowego B.8. „Leczenie mięsaków tkanek miękkich”. Sutent 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 wyższy 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 ██████████ niż koszt 3-miesięcznej terapii pazopanibem na podstawie danych ze zlecenia MZ.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 16. Ceny i koszty produktu leczniczego Votrient (pazopanib) oraz Sutent (sunitynib)

Źródła danych	Votrient (pazopanib)		Sutent (sunitynib)	
	Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2020 r.	Zlecenie MZ	Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2020 r.	Komunikat DGL
<b>Cena brutto leku za opakowanie [PLN]</b>	12 519,36 <sup>B</sup> (400 mg x 60 szt.)	██████████	5 327,01 (12,5 mg x 28 szt.) 10654,02 (25 mg x 28 szt.)	2 931,53 (12,5 mg) 5 862,7095 (25 mg)
<b>Koszt brutto 3 mies. terapii (90 dni) [PLN]</b>	37 558,08	██████████ (wartość netto) ██████████ <sup>A</sup>	51 367,60	28 267,18

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%))

## 7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Prof. Jan Styczyński ankietowany przez Agencję wskazał, że przewidywana możliwa liczba pacjentów rocznie, u których dochodzi do oporności na kilka linii terapii wynosi około 5, natomiast u których dochodzi do oporności po pierwszej linii terapii: około 10.

**Tabela 17. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej**

Źródła danych	Koszt brutto 3-miesięcznej terapii w populacji docelowej [PLN] na 5 i 10 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	5 pacjentów – ██████ 10 pacjentów – ██████
wg obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r.	5 pacjentów – 256 838 10 pacjentów – 513 676

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 od ██████ do ██████ na podstawie kosztów przedstawionych w zleceniu MZ oraz od 257 tys. do 514 tys. na podstawie cen z Obwieszczenia MZ.

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.

## 8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Funakoshi 2017</b>	Funakoshi Y, Okada M, Kawata S, et al. The Significant Effects of Pazopanib on Multiple Pulmonary Metastatic Lesions of Alveolar Soft Part Sarcoma: A Case Report. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> 2017;39 (3), 238-9.
<b>Glade Bender 2013</b>	Glade Bender JL, Lee A, Reid JM, et al. Phase I Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Pazopanib in Children With Soft Tissue Sarcoma and Other Refractory Solid Tumors: A Children's Oncology Group Phase I Consortium Report. <i>J Clin Oncol</i> , 2013;31(24):3034-43.
<b>Jagodzińska-Mucha 2017</b>	Jagodzińska-Mucha P, Świtaj T, Kozak K, et al. Long-term results of therapy with sunitinib in metastatic alveolar soft part sarcoma, <i>Tumori</i> 2017, 103(3):231-235
<b>Kim 2019</b>	Kim M, Kim TM, Keam B, et al. A Phase II Trial of Pazopanib in Patients with Metastatic Alveolar Soft Part Sarcoma. <i>Oncologist</i> . 2019 Jan;24(1):20-e29.
<b>Kuo 2016</b>	Kuo DJ, Menell JS, Glade Bender JL. Treatment of Metastatic, Refractory Alveolar Soft Part Sarcoma: Case Reports and Literature Review of Treatment Options in the Era of Targeted Therapy. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> . 2016 Jul;38(5):e169-72.
<b>Orbach 2013</b>	Orbach D, Brennan B, Casanova M, Bergeron C, Mosseri V, Francotte N, Van Noesel M, Rey A, Bisogno G, Pierron G, Ferrari A. Paediatric and adolescent alveolar soft part sarcoma: A joint series from European cooperative groups. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2013 Nov;60(11):1826-32.
Rekomendacje kliniczne	
<b>ESMO 2018</b>	Casali P. G, . Abecassis N, Biagini R, et al, Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 29 (Supplement 4): iv51–iv67, 2018.
<b>NCCN 2020</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Soft Tissue Sarcoma, Version 6.2019 -February 10, 2020.
<b>NCCN AYA Oncology</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Adolescent and Young Adult (AYA) Oncology. Version 1.2020 – July 11. 2019.
<b>PTOK 2017 (tłumaczenie pracy Rutkowski 2017)</b>	Rutkowski P, Ługowska I, Fijuth J et al. Soft tissue sarcomas in adults. <i>Oncol Clin Pract</i> 2017; 13: 181–201.
Pozostałe publikacje	
<b>AOTM-DS-431-29-2013</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia. Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej. AOTM- DS-431-29-2013. Warszawa, styczeń 2014 r.
<b>BOR.434.8.2019</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Sutent (sunitinibum) we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10: C48, C49). BOR.434.8.2019. Lipiec 2016
<b>ChPL Sutent</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sutent (sunitinib), <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information_pl.pdf</a> [data dostępu: 09.03.2020 r.]
<b>ChPL Votrient</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Votrient (pazopanib), <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_pl.pdf</a> [data dostępu: 09.03.2020 r.]
<b>KRN 2017</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów, <a href="http://onkologia.org.pl/raporty/">http://onkologia.org.pl/raporty/</a> [data dostępu: 09.03.2020 r.]
<b>Mitton 2011</b>	Mitton B, Federman N. Alveolar Soft Part Sarcomas: Molecular Pathogenesis and Implications for Novel Targeted Therapies. <i>Sarcoma</i> . 2012; 2012: 428789.
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.
<b>Orpha.net</b>	Alveolar soft tissue sarcoma, Źródło: <a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&amp;data_id=17527&amp;MISSING%20CONTENT=Alveolar-soft-part-sarcoma&amp;title=Alveolar-soft-part-sarcoma&amp;search=Disease_Search_Simple">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&amp;data_id=17527&amp;MISSING%20CONTENT=Alveolar-soft-part-sarcoma&amp;title=Alveolar-soft-part-sarcoma&amp;search=Disease_Search_Simple</a> [data dostępu: 13.03.2020]

- OT.4321.28.2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Sunitynibum we wskazaniach: leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49): mięsak pęcherzykowy (alveolar soft part sarcoma) w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej. Raport nr: OT.4321.28.2019 (Aneks do raportu nr: OT.434.8.2016). 10 czerwca 2019 r.
- Seto 2019** Seto, et al. Real-World Experiences with Pazopanib in Patients with Advanced Soft Tissue and Bone Sarcoma in Northern California. *Med Sci (Basel)*. 2019 Mar 18;7(3).
- Wytyczne UK 2016** Dangoor A, Seddon B, Gerrand C, et al., UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas, Dangoor et al. *Clin Sarcoma Res*, 2016.
- Yoo 2015** Yoo, et al. Efficacy of pazopanib monotherapy in patients who had been heavily pretreated for metastatic soft tissue sarcoma: a retrospective case series. *BMC Cancer*. 2015 Mar 19;15:154.

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 10.03.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Sarcoma, Alveolar Soft Part [MeSH terms]	372
2	Alveolar Soft Part [Title/Abstract]	783
3	Sarcoma [Title/Abstract]	82564
4	(Alveolar Soft Part) AND Sarcoma [Title/Abstract]	769
5	Alveolar Soft-Part Sarcoma [Title/Abstract]	754
6	Alveolar Soft Part Sarcoma [Title/Abstract]	754
7	#1 OR #4 OR #5 OR #6	817
8	Pazopan b [Supplementary Concept]	841
9	Pazopan b [Title/Abstract]	1611
10	GW 786034B [Title/Abstract]	0
11	GW786034B [Title/Abstract]	2
12	GW-786034B [Title/Abstract]	0
13	GW 780604 [Title/Abstract]	0
14	GW780604 [Title/Abstract]	0
15	GW-780604 [Title/Abstract]	0
16	Votrient [Title/Abstract]	31
17	Search (((((((pazopanib[Supplementary Concept]) OR pazopanib[Title/Abstract]) OR GW 786034B[Title/Abstract]) OR GW786034B[Title/Abstract]) OR GW-786034B[Title/Abstract]) OR GW 780604[Title/Abstract]) OR GW780604[Title/Abstract]) OR GW-780604[Title/Abstract]) OR Votrient[Title/Abstract]	1720
18	Search (((((((((((pazopanib[Supplementary Concept]) OR pazopanib[Title/Abstract]) OR GW 786034B[Title/Abstract]) OR GW786034B[Title/Abstract]) OR GW-786034B[Title/Abstract]) OR GW 780604[Title/Abstract]) OR GW780604[Title/Abstract]) OR GW-780604[Title/Abstract]) OR Votrient[Title/Abstract])) AND (((Sarcoma, Alveolar Soft Part[MeSH Terms]) OR ((Alveolar Soft Part[Title/Abstract] AND Sarcoma[Title/Abstract]) OR Alveolar Soft-Part Sarcoma[Title/Abstract]) OR Alveolar Soft Part Sarcoma[Title/Abstract])	13

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 10.03.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	'alveolar soft part sarcoma'/exp	1206
2	'alveolar soft part sarcoma':ti,ab,kw	957
3	'alveolar soft part':ti,ab,kw	999
4	'sarcoma':ti,ab,kw	92685
5	#3 and #4	977
6	#1 or #2 or #5	1373
7	'pazopan b'/exp	7527
8	'pazopan b':ti,ab,kw	3343
9	'GW 786034B':ti,ab,kw	0
10	'GW786034B':ti,ab,kw	5
11	'GW-786034B':ti,ab,kw	0
12	'GW 780604':ti,ab,kw	0
13	'GW780604':ti,ab,kw	0
14	'GW-780604':ti,ab,kw	0
15	'Votrient':ti,ab,kw	61



Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
16	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	7698
17	6 and 16	90
18	limit 17 to embase	73

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 10.03.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Sarcoma, Alveolar Soft Part] explode all trees	8
2	(alveolar soft part sarcoma):ti,ab,kw	42
3	(sarcoma):ti,ab,kw	2188
4	(alveolar soft part):ti,ab,kw	72
5	#3 and #4	42
6	#1 or #2 or #5	42
7	(pazopanib):ti,ab,kw	503
8	(GW 786034B):ti,ab,kw	0
9	(GW786034B):ti,ab,kw	15
10	(GW-786034B):ti,ab,kw	0
11	(GW 780604):ti,ab,kw	0
12	(GW780604):ti,ab,kw	0
13	(GW-780604):ti,ab,kw	0
14	(Votrient):ti,ab,kw	30
15	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	504
16	#6 and #15	8

## 9.2. Diagram selekcji badań

