

**Opinia nr 52/2020
z dnia 21 maja 2020 r.
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Votrient (pazopanib) we wskazaniu
rak nerki (ICD-10 C64)**

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Votrient (pazopanib) we wskazaniu rak nerki (ICD-10 C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, odnalezione dowody naukowe oraz opinie ekspertów uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Votrient (pazopanib) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu we wskazaniu jasnokomórkowy rak nerki (ICD-10: C64).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zleceniu MZ, wnioskowane wskazanie dotyczy sytuacji, w której w ramach I linii leczenia zastosowano monoterapię pembrolizumabem, a ponadto wskazanie uwzględnia dodatkowe kryteria jak stan po nefrektomii jedynej nerki, dializoterapię oraz przerzuty nowotworu.

W ramach analizy skuteczności klinicznej odnaleziono 1 retrospektywne badanie, w którym odniesiono się do skuteczności i bezpieczeństwa pazopanibu zastosowanego w ramach II i kolejnych linii leczenia po wcześniejszej immunoterapii.

Wyniki wskazują na możliwe korzyści z zastosowania wnioskowanej terapii. W subpopulacji pacjentów przyjmujących pazopanib w ramach II linii leczenia mediana czasu trwania terapii (DOT) wynosiła 13,4 miesiąca zaś mediana PFS wynosiła 16 miesięcy.

W badaniu wskazano, że 12% badanych w ramach wcześniejszego leczenia przyjmowała pembrolizumab. Niemniej jednak w badaniu nie przeprowadzono analizy w podgrupach wydzielonych ze względu na wcześniejsze leczenie.

Należy zaznaczyć, że odnalezione wytyczne kliniczne w ramach drugiej linii leczenia wskazują szereg opcji terapeutycznych, w tym pazopanib. Wybór odpowiedniej opcji uzależniony jest od wcześniej zastosowanego leczenia. W wytycznych jednak nie odniesiono się do sytuacji

w której wcześniejsze leczenie obejmowało monoterapię pembrolizumabem (odniesiono się do leczenia skojarzonego pembrolizumab + aksytynib).

Należy również podkreślić, że wymieniane w wytycznych substancje, w większości są dostępne w ramach programu lekowego, jednak kryteria kwalifikacji nie obejmują opisywanej powyżej sytuacji klinicznej.

Mając na uwadze, że w ocenianym wskazaniu, ze względu na wcześniej zastosowane leczenie, nie ma możliwości zastosowania dostępnych i refundowanych opcji terapeutycznych, zastosowanie pazopanibu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej jest uzasadnione.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Votrient (pazopanib) we wskazaniu jasnokomórkowy rak nerki (ICD-10: C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu wskazanie dotyczy stanu po nefrektomii jedynej nerki z aktualną dializoterapią, nowotworu z przerzutami do jamy brzusznej i płuc. Wcześniejsze leczenie obejmowało podanie pembrolizumabu (5 podań). Ze względu na dotychczasową historię leczenia, nie ma możliwości zakwalifikowania pacjentów z ww. populacji do programu lekowego.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak nerkowokomórkowy (RNK, ang. renal cell cancer, RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2010 roku w Polsce odnotowano 4 644 nowe zachorowania (2 736 w populacji mężczyzn i 1 908 w populacji kobiet) oraz 2 528 zgonów (1 574 i 954 odpowiednio w populacji mężczyzn i kobiet) spowodowanych RNK – standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 10,0 u mężczyzn i 5,4/100 000/rok u kobiet, a standaryzowany współczynnik umieralności miał wartość, odpowiednio, 5,4 i 2,1.

Ocena histologiczna usuniętego guza ma duże znaczenie w określeniu rokowania i dalszego leczenia. 5 lat przeżywa ~60% chorych, ale tylko <20% z przerzutami.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach, w przypadku rozpatrywania zlecenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) oceniane leczenie ma zastosowanie w sytuacji, gdy zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję, jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazali sunitynib lub BSC. W odnalezionych wytycznych klinicznych w ramach II linii leczenia RCC wskazuje się schematy (w zależności od wcześniejszego leczenia) kabozantynib lub niwolumab, pilimumab + niwolumab, sorafenib, pazopanib aksytynib, ewerolimus, lenwatynib+ewerolimus. Należy przy tym wskazać, że wytyczne nie precyzują postępowania u pacjentów, którzy w ramach wcześniejszego leczenia w I linii

zastosowali pembrolizumab w monoterapii (w I linii leczenia w wytycznych pembrolizumab występuje w skojarzeniu).

Biorąc pod uwagę powyższe oraz informacje ze zlecenia MZ uznano, że dla ocenianej technologii lekowej technologię alternatywną może stanowić sunitynib.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Pazopanib (PAZ) jest substratem izoenzymu CYP3A4, P-gp i BCRP.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Votrient jest wskazany w leczeniu:

- 1) pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC).
- 2) dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego.

Wnioskowane wskazanie dotyczy obejmuje raka nerki po wcześniejszym leczeniu pembrolizumabem, co stanowi wskazanie pozarejestacyjne.

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

Do analizy klinicznej włączono 1 retrospektywne badanie Cao 2019, w którym opisano pacjentów z zaawansowanym RCC (aRCC) stosujących pazopanib w ramach II i kolejnej linii leczenia po wcześniejszej immunoterapii. W badaniu udział wzięło 258 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wynosiła 5,1 miesiąca (zakres 0,7-16,0 miesięcy).

Skuteczność

Mediana czasu trwania (*ang. duration of treatment, DOT*) leczenia PAZ wyniosła 13,4 miesiąca (95% CI, 10,1–16,0 miesięcy). U pacjentów, którzy stosowali PAZ w ramach II linii leczenia (n = 182) lub III i kolejnej linii leczenia (n = 76), mediana DOT wyniosła 13,4 miesiąca (95% CI, 11,1 nie osiągnięto) i odpowiednio 9,6 miesiąca (95% CI, 6,2: nie osiągnięto)

Mediana przeżycie bez progresji (*ang. progression free survival, PFS*), wyniosła 13,5 miesiąca (95% CI, 11,8 miesiąca od NR). U pacjentów, którzy stosowali PAZ w ramach II linii leczenia lub III i kolejnej linii leczenia, mediana PFS wyniosła odpowiednio 16,0 miesięcy (95% CI 11,8 – nie osiągnięto) i 13,5 miesiąca (95% CI, nie osiągnięto).

Odsetek osób, dla których oszacowano przeżycie całkowite (*ang. overall survival, OS*), niezależnie od linii, po 6 i 12 miesiącach wyniósł odpowiednio 93% i 89%. Dla pacjentów otrzymujących PAZ w II linii leczenia był odsetek ten był podobny do tego dla całej grupy po 6 i 12 miesiącach (odpowiednio 95% i 91%). Dla pacjentów otrzymujących PAZ w III i kolejnej linii leczenia odsetek ten wynosił po 6 i 12 miesiącach odpowiednio 87% i 85%.

Bezpieczeństwo

W badaniu wskazano, że 94 pacjentów (36%) przerwało PAZ w okresie badania. Główną przyczyną przerwania leczenia był postęp choroby lub śmierć (29%). Spośród 258 pacjentów, 109 (42%) zgłosiło zdarzenia niepożądane (*ang. adverse events, AE*). Najczęściej zgłaszanymi (> 10%) AE były: zmęczenie (29%), biegunka (14%), zmniejszenie apetytu (14%) i nadciśnienie (13%).

Dodatkowe informacje nt. bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Votrient zdarzeniami niepożądanymi, które występują bardzo często ($\geq 1/10$) są: biegunka, zmiana koloru włosów, hipopigmentacja skóry, złuszcząca wysypka, nadciśnienie tętnicze, nudności, ból głowy, uczucie zmęczenia, jadłowstręt, wymioty, zaburzenia smaku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zmniejszenie masy ciała, ból, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Odnaleziono także komunikat dot. bezpieczeństwa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, w którym wskazano, że:

- należy kontrolować wskaźniki czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia pazopanibem i następnie, według najnowszych zaleceń w 3, 5, 7 i 9 tygodniu leczenia;
- kolejne badania powinny być wykonane w 3 i 4 miesiącu leczenia, a potem okresowo zależnie od potrzeby;
- w przypadku stwierdzenia podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych zaleca się intensywniejszą kontrolę i czasowe lub stałe przerwanie leczenia, zgodnie z zapisem w ChPL.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Votrient. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Natomiast według opinii eksperta klinicznego korzyść stosowanie pazopanibu wiąże się z wysoką korzyścią i niskim ryzykiem

Ograniczenia analizy

- Brak randomizowanych badań klinicznych dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pazopanibu u pacjentów z zaawansowanym RCC w ramach II linii leczenia po wcześniejszym zastosowaniu pembrolizumabu. Brak jest również badań porównujących pazopanib w ocenianym wskazaniu z komparatorem.
- Odnalezione badanie Cao 2019 stanowiło analizę danych medycznych, dla pacjentów stosujących pazopanib w II i kolejnych liniach leczenia po wcześniejszym zastosowaniu immunoterapii. W badaniu wskazano, że 12% pacjentów włączonych do badania stosowało wcześniej pembrolizumab. W badaniu nie przedstawiono wyników dla subpopulacji pacjentów wg wcześniejszego leczenia.

Skuteczność technologii alternatywnej

Zgodnie z wytycznymi i opinią eksperta, alternatywną technologią medyczną dla PAZ jest produkt leczniczy Sutent. Weryfikacji skuteczności klinicznej sunitynibu dokonywano na podstawie badań rejestracyjnych dla leków Sutent oraz Votrient.

Na podstawie ChPL dla leku Sutent, zidentyfikowano badanie II fazy, które przeprowadzono w populacji pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie cytokinami, tzn. interleukiną-2 lub IFN- α . Sześćdziesięciu trzech pacjentów otrzymało dawkę początkową 50 mg sunitynibu doustnie, raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po czym następował dwutygodniowy okres przerwy, który kończył pełny cykl 6 tygodni (schemat 4/2). Podstawowym punktem końcowym oceny skuteczności była odpowiedź na leczenie ustalany na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi u pacjentów z guzami litymi (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST). W omawianym badaniu wskaźnik obiektywnych

odpowiedzi wynosił 36,5% (95% CI: 24,7–49,6%), a mediana TTP wynosiła 37,7 tygodnia (95% CI: 24,0; 46,4). Przeprowadzono potwierdzające, otwarte, obejmujące jedną grupę pacjentów, wielośrodkowe badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami, którzy byli oporni na uprzednio stosowane leczenie cytokinami. Stu sześciu (106) pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę 50 mg sunitynibu według schematu 4/2.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności tego badania był ORR. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały TTP, okres utrzymywania się odpowiedzi (DR) i OS. W niniejszym badaniu wskaźnik ORR wynosił 35,8% (95% CI: 26,8; 47,5%). Mediany DR i OS nie zostały jeszcze osiągnięte

ChPL Votrient

Bezpieczeństwo stosowania, skuteczność leczenia i jakość życia w trakcie leczenia pazopanibem porównywano do sunitynibu w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy typu non-inferiority przeprowadzonym metodą prób równoległych (VEG108844). W badaniu VEG108844 pacjentów (N=1110) z lokalnie zaawansowanym i (lub) rozsianym RCC, którzy wcześniej nie otrzymali leczenia systemowego, randomizowano do grupy otrzymującej nieprzerwanie pazopanib w dawce 800 mg raz na dobę lub sunitynib w dawce 50 mg raz na dobę w cyklach 6-tygodniowych obejmujących 4 tygodnie leczenia, po których następowała 2 tygodniowa przerwa.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była ocena i porównanie PFS u pacjentów leczonych pazopanibem i u pacjentów leczonych sunitynibem. Charakterystyka demograficzna była podobna w obydwu ramionach badania. Charakterystyka choroby w momencie diagnozy i na etapie kwalifikacji była zrównoważona w obydwu ramionach badania, przy czym większość pacjentów miała histologicznie rozpoznanego raka jasnokomórkowego i chorobę w IV stopniu zaawansowania.

W badaniu VEG108844 osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy PFS oraz wykazano pazopanib nie jest gorszy od sunitynibu, ponieważ górna granica 95% przedziału ufności współczynnika ryzyka była poniżej określonego w protokole badania marginesu non-inferiority wynoszący 1,25.

Ocena konkurencyjności cenowej

Oszacowania kosztu 3-miesięcznej / rocznej terapii pazopanibem 1 pacjenta wynosi:

- 24 480zł brutto/ 97 920 zł brutto - na podstawie danych z wniosku;
- 37 558,08 zł brutto/ 150 232,32 PLN brutto - na podstawie danych z Obwieszczenia MZ.

Koszt 90-dniowej terapii sunitynibem wynosi 47 182,09 zł brutto. Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano aktualne obwieszczenie MZ z 18.02.2020 r. Dawkowanie za ChPL Sutent (sunitynib), tj. 50 mg dziennie przez 4 kolejne tygodnie, następnie 2 tygodnie przerwy.

Należy mieć na uwadze, że wartości wg aktualnej listy refundacyjnej, nie uwzględniają ewentualnych RSS oraz negocjacji pomiędzy świadczeniodawcą i dostawcą leku, zatem zaprezentowane obliczenia mogą nie uwzględniać rzeczywistego kosztu terapii.

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

Według opinii eksperta klinicznego liczba pacjentów z ocenianym wskazaniem i historią leczenia u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie ok. 10 osób.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL dla 10 pacjentów przez 90 dni/rok wyniesie [REDAKTOWANE] zł brutto. Ten sam koszt oszacowany na podstawie aktualnej listy refundacyjnej wynosi [REDAKTOWANE] zł.

Koszt leczenia 10 pacjentów sunitynibem przez 90 dni wyniesie 472 tys zł.

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 trwania leczenia.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono wytyczne kliniczne następujących towarzystw:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013,
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019,
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020,

W wytycznych NCCN w ramach II linii leczenia RCC jako preferowane wskazuje się schematy: kabozantynib lub niwolumab lub ipilimumab + niwolumab. Należy przy tym wskazać, że wytyczne nie precyzują postępowania u pacjentów, którzy w ramach wcześniejszego leczenia w I linii zastosowali pembrolizumab w monoterapii (w I linii leczenia w wytycznych pembrolizumab występuje w skojarzeniu).

W wytycznych ESMO i PTOK w ramach II linii zaleca się (w zależności od wcześniejszego leczenia) sorafenib, pazopanib aksytynib, ewerolimus, lenwatynib+ewerolimus, niwolumab, niwolumab+ipilimumab, kabozantynib. W wytycznych nie odniesiono się do sytuacji w której w ramach I linii leczenia zastosowano pembrolizumab.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.04.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.956.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Votrient (pazopanib) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. po 16 ml we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki (ICD-10: C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL)., na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 , z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 115/2020 z dnia 18 maja 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Votrient (pazopanib) we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) oraz raportu nr OT.422.40.2020 „Votrient (pazopanib) we wskazaniu jasnokomórkowy rak nerki (ICD-10: C64) po niepowodzeniu monoterapii pembrolizumabem u pacjenta hemodializowanego Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” Data ukończenia: 13 maja 2020 r.