



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych**

Wniosek o objęcie refundacją leków:

- 1) Votrient (pazopanib) 200 mg, 30 tab., EAN
5909990764877,**
- 2) Votrient (pazopanib) 200 mg, 90 tab., EAN
5909990764884,**
- 3) Votrient (pazopanib) 400 mg, 30 tab., EAN
5909990764891,**
- 4) Votrient (pazopanib) 400 mg, 60 tab., EAN
5909990764907,**

**w ramach programu lekowego: leczenie
mięsaków tkanek miękkich (ICD 10: C48, C49)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-14/2013

Data ukończenia: 29 sierpnia 2013

Wykaz skrótów

Agencja, AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych, AOTM

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

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

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

ACS – *American Cancer Society*

AEK – analiza ekonomiczna,

AEs - zdarzenia niepożądane (*Adverse Events*)

ALT - aminotransferaza alaninowa

APD – analiza problemu decyzyjnego,

AST - aminotransferaza asparaginianowa

bd – brak danych

BIA (ang. *budget impact analysis*) – analiza wpływu na budżet,

BSC (ang. *best supportive care*) – najlepsze leczenie objawowe, najlepsza terapia podtrzymująca

BSG – *British Sarcoma Group*

CEA – analiza kosztów efektywności,

CER – (z ang. *cost-effectiveness ratio*) – współczynnik kosztów-efektywności

ChPL - Charakterystyka produktu leczniczego

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

CR - odpowiedź całkowita (ang. *Complete Response*)

CUA – analiza kosztów użyteczności,

DCL - docetaksel

EMA (ang. *European Medicines Agency*) – Europejska Agencja Leków,

ESMO – *European Society for Medical Oncology*,

FDA – *Food and Drug Administration*,

GEM -Gemcytabina

GIST (ang. *gastrointestinal stromal tumors*) – nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego,

HPF – ang. *high power field*

HR (ang. *hazard ratio*) – hazard względny,

HTA - ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*)
ICD10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych,
ICER (ang. *cost-effectiveness incremental ratio*) – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności,
ICUR (ang. *cost-utility incremental ratio*) – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności,
IF/ADIC/D/AP - Schemat chemioterapii w skład którego wchodzi ifosfamid/ doksorubicyna i dakarbazyna/ doksorubicyna/ doksorubicyna i cisplatyna
IFD - ifosfamid, stosowany w dawkach wysokich (IFD-HD) lub standardowych (IFD-SD)
LIP - tłuszczakomięsak (ang. *Liposarcoma*)
LMS - mięsak gładkokomórkowy (ang. *Leiomyosarcoma*)
LVEF 1. - frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*)
LY (ang. *life years*) – lata życia,
LYG (ang. *life years gained*) – zyskane lata życia,
mg – miligram,
MHRA - Brytyjska Agencja Regulacji Leków i produktów Ochrony Zdrowia (ang. *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*)
mln – milion,
MTM - mięsak tkanek miękkich (ang. *Soft tissue sarcoma*)
MZ – Minister Zdrowia,
NCCN – National Comprehensive Cancer Network,
NCI - Narodowy Instytut Raka (ang. *National Cancer Institute*)
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia,
NHS – National Health Service,
OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite,
PFS (ang. *progression-free survival*) – przeżycie bez progresji,
PICOS (T) – populacja, interwencja, komparatory, wyniki efektów zdrowotnych, typ badania, okres obserwacji,
PLC – placebo,
PR – częściowa odpowiedź
PUO – Polska Unia Onkologii
q3wk – cykl trwający 3 tygodnie
QALY (ang. *quality-adjusted life years*) – lata życia skorygowane o jakość,
QALYG (ang. *quality-adjusted life years gained*) – zyskane lata skorygowane o jakość,
qwk – cykl trwający tydzień
RCC - rak nerkowokomórkowy (ang. *Renal Cell Carcinoma*)
RCT (ang. *randomized controlled trial*) – badanie randomizowane,
Rpz – lek wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania,
SAE - ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *Serious Adverse Event*)
SD - choroba stabilna (ang. *Stable Disease*)
SMC – Scottish Medicines Consortium,
SSG - *Scandinavian Sarcoma Group*
tabl. – tabletki,
TRB - Trabectedyna
TTP - czas do progresji choroby
URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
vs – versus,
WHO (ang. *World Health Organization*) – Światowa Organizacja Zdrowia,

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Service Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (GSK Service Sp. z o.o.) 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (GSK Service Sp. z o.o.).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Pharma Mar, S.A.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Pharma Mar, S.A.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pharma Mar, S.A.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.5.2. Status rejestracyjny	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3. Ocena analizy klinicznej	16
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	24
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	25
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	26
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	26
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	26
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	38
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	47
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	48
4. Ocena analizy ekonomicznej	52
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	52
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	53
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	58
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	59
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	59
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	66
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	66
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	72
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	72
5. Ocena analizy wpływu na budżet	73
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet	76
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	76
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	80
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	80
6.	
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	81
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	81
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	82
9.1. Rekomendacje kliniczne	82
9.2. Rekomendacje refundacyjne	83
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	83
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	85
11. Opinie ekspertów	88
12. Kluczowe informacje i wnioski	88
13. Źródła	97
14. Załączniki	98

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

19.06.2013 r.
znak: MZA-PLA-460-15020-602/ISU/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

1. Votrient (pazopanib) 200 mg, 30 tab., EAN 5909990764877,
2. Votrient (pazopanib) 200 mg, 90 tab., EAN 5909990764884,
3. Votrient (pazopanib) 400 mg, 30 tab., EAN 5909990764891,
4. Votrient (pazopanib) 400 mg, 60 tab., EAN 5909990764907,

Wnioskowane wskazanie: leczenie dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozlanej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie

4.

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne: analiza problemu decyzyjnego, executive summary

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

GSK Services Sp. z o. o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Glaxo Group Limited, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN Wielka Brytania.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

nie dotyczy

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Tabela 1. Producenci potencjalnych komparatorów dla analizowanej technologii

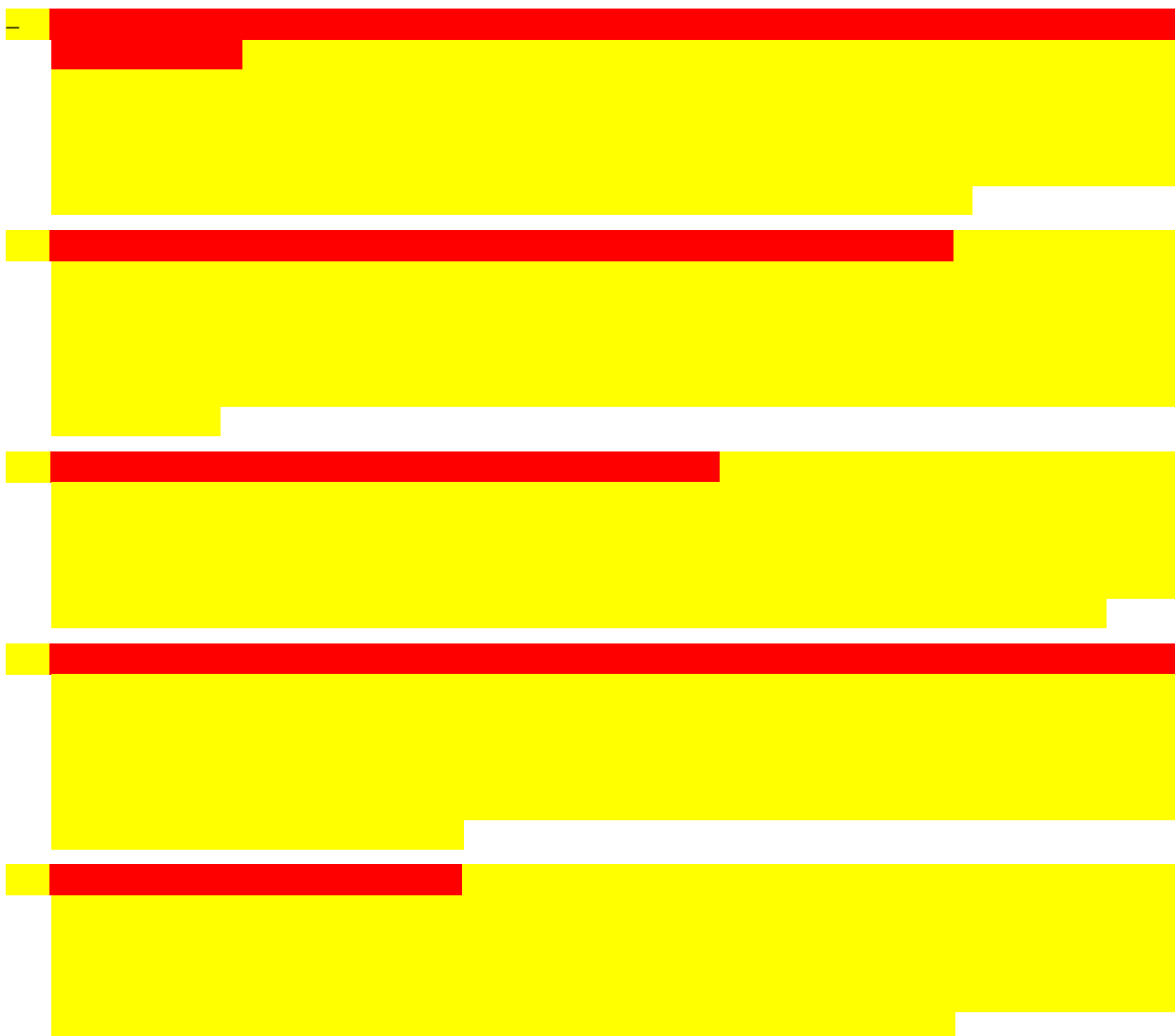
Substancja czynna	Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny/Importer równoległy
Trabektedyina	Yondelis	PHARMA MAR, S.A., HISZPANIA
Ifosfamid (nie zarejestrowane wskazanie)	Holoxan	BAXTER POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
Gemcytabina (nie zarejestrowane wskazanie)	Dercin	EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY
	Gembin	ACTAVIS GROUP PTC EHF, NORWEGIA
	Gemcel	CELON PHARMA SP. Z O.O., POLSKA
	Gemcit	FRESENIUS KABI POLSKA SP. Z O.O.,
	Gemcitabin Cancernova	CANCERNOVA GMBH ONKOLOGISCHE ARZNEIMITTEL, NIEMCY
	Gemcitabine Accord	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
	Gemcitabine Caduceus Pharma	CADUCEUS PHARMA LTD, WIELKA BRYTANIA
	Gemcitabine CSC	CSC PHARMACEUTICALS HANDELS GMBH, AUSTRIA
	Gemcitabine Egis	EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY
	Gemcitabine Hospira	HOSPIRA UK LIMITED, WIELKA BRYTANIA
	Gemcitabine Kabi	Gemcitabine Kabi
	Gemcitabine medac	MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
	Gemcitabine Mylan	MYLAN S.A.S., FRANCJA
	Gemcitabine Pharma-Data	FAIR-MED HEALTHCARE GMBH, NIEMCY
Gemcitabine Polfa Łódź	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLFA-ŁÓDŹ S.A., POLSKA	
Gemcitabine POLPHARMA	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA	
Gemcitabine Sandoz	LEK PHARMACEUTICALS D.D., SŁOWENIA	
Docetaxel (nie zarejestrowane wskazanie)	Camitotic	ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
	Docefim	ALFRED E. TIEFENBACHER GMBH&CO.KG, NIEMCY
	Docefrez	SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE B.V., HOLANDIA
	Docetaxel - Ebewe	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
	Docetaxel - Egis	EGIS PHARMACEUTICALS PLC LACTA FACTORY, WĘGRY
	Docetaxel Accord	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
	Docetaxel Apotex	APOTEX EUROPE B.V., HOLANDIA
	Docetaxel Hospira	HOSPIRA UK LIMITED, WIELKA BRYTANIA
	Docetaxel Kabi	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC, WIELKA BRYTANIA
	Docetaxel Lek	SANDOZ GMBH, AUSTRIA
	Docetaxel Medana	MEDANA PHARMA SPÓŁKA AKCYJNA, POLSKA
	Docetaxel Mylan	MYLAN S.A.S., FRANCJA
	Docetaxel Pfizer	PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
	Docetaxel Pharmaki Generics	PHARMAKI GENERICS LTD, WIELKA BRYTANIA
	Docetaxel Polpharma	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
	Docetaxel STADA	STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY
	Docetaxel Teva	TEVA PHARMA B.V., HOLANDIA
	Docetaxel Teva Generics	TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
	Docetaxel Wintrop	AVENTIS PHARMA LE TRAIT, FRANCJA
	Symtaxel	SYMPHAR SP. Z O.O., POLSKA
Taxegis	EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGR	
Taxotere	DELPHARMA SP. Z O.O., POLSKA	
Tolnexa	KRKA D.D. NOVO MESTO, SŁOWENIA	

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych **Votrient (pazopanib)** 200 mg, 30 tab., EAN 5909990764877, Votrient (pazopanib) 200 mg, 90 tab., EAN 5909990764884, Votrient (pazopanib) 400 mg, 30 tab., EAN 5909990764891, Votrient (pazopanib) 400 mg, 60 tab., EAN 5909990764907, w ramach programu lekowego został przekazany do AOTM pismem z dnia 19.06.2013 r. znak: MZ-PLA-460-15020-602/ISU/13 (data wpłynięcia do AOTM 20 czerwca 2013 r.) we wskazaniu **leczenie mięsaków tkanek miękkich**, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:



Pismem z dnia 24 lipca 2013 r. znak: AOTM-OT-4351-14(3)/KD/2013, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodnościach przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 30 lipca 2013 r. znak: MZ-PLR-460-18457-3/BR/13 Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego firmy GSK Services Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności, tak aby spełnić wymagania zawarte w ww. rozporządzeniu.

W dniu 21 sierpnia 2013 r (pismo znak: MZ-PLR-460-18457-4/BR/13), MZ przekazał uzupełnienia złożone przez wnioskodawcę: zaktualizowane analizy APD, AKL, AE, BIA i AR a także dodatkowo:

– [Redacted]

– [Redacted]

Złożone uzupełnienia uznano za wystarczające.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną pazopanib nie stanowiły jeszcze przedmiotu obrad Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości we wnioskowanym wskazaniu.

W dniu 30 października 2012 r. Rada Przejrzystości oraz Prezes Agencji pozytywnie opiniowali refundację leku Votrient we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. *Renal Cell Carcinoma, RCC*); leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowo komórkowego (RCC).

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Rada Konsultacyjna oraz Prezes AOTM wydały dotychczas jedno stanowisko odnoszące się do przedmiotowego wskazania, tj. leczenia mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego Yondelis (trabectedyna). Szczegóły stanowiska oraz Rekomendację Prezesa Agencji w powyższym temacie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 25/2011 z dnia 28 marca 2011 r. Rekomendacja nr 19/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 marca 2011 r.	Zalecenia: Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego Yondelis (trabectedyna)” poprzez utworzenie terapeutycznego programu zdrowotnego uwzględniającego podtypy histologiczne mięsaków. Uzasadnienie: W ocenie Rady dostępne dowody naukowe nie są wystarczające do przeprowadzenia pełnej i wiarygodnej oceny efektywności klinicznej trabectedyny. Jednocześnie jednak, z uwagi na niewielką liczebność i heterogeniczność populacji docelowej, jak również zindywidualizowane postępowanie, uzyskanie dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. z dużych prób klinicznych z	Zalecenia: rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego Yondelis (trabectedyna)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez utworzenie terapeutycznego programu zdrowotnego uwzględniającego podtypy histologiczne mięsaków (tuszczakomięsaki i mięsaki gładkokomórkowe). Jednocześnie Prezes Agencji, podkreśla zasadność obniżenia ceny leku lub partycypacji podmiotu odpowiedzialnego w kosztach leczenia (poprzez zawarcie i realizację stosownych porozumień). Do czasu utworzenia programu zdrowotnego uwzględniającego powyższe warunki, Prezes Agencji wskazuje na potrzebę pozostawienia przedmiotowej terapii w ramach chemioterapii niestandardowej.

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p>randomizacją) jest mało prawdopodobne, w związku z czym ocena musi opierać się na dostępnych danych niższej jakości i opinii ekspertów klinicznych. W opinii Rady dostępne dowody naukowe i opinie ekspertów wskazują, że trabectedyna może być użyteczna w leczeniu ściśle wyselekcjonowanych chorych, z wybranymi podtypami zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich. W opracowywaniu stanowiska Rada wzięła pod uwagę, że populacja docelowa obejmuje chorych z bardzo poważnym rokowaniem, którym nie można obecnie zaproponować żadnej innej terapii. W trudnej sytuacji chorych z mięsakami nieodpowiadającymi na leczenie istnieje potrzeba poszukiwania nowych metod i trabectedyna znajduje zastosowanie w takich sytuacjach, dając nadzieję na przedłużenie życia (o czas, który trudno określić). Liczba chorych jest niewielka, co przemawia za celowością uruchomienia programu zdrowotnego obejmującego ściśle monitorowanie chorych, w celu uzyskania lepszych danych.</p>	<p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania przedmiotowego świadczenia, poprzez utworzenie programu zdrowotnego, obejmującego ściśle określoną populację pacjentów. Mając na uwadze fakt, że dane dotyczące efektywności klinicznej leczenia zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego trabectedyna opierają się głównie na wynikach uzyskanych w populacji pacjentów z tłuszczakomięsakami i mięsakami gładkokomórkowymi, Prezes Agencji wskazuje potrzebę ograniczenia stosowania wnioskowanej terapii do dwóch wyżej wymienionych podtypów histologicznych mięsaków. Za finansowaniem wnioskowanej terapii przemawia fakt, że populacja obejmuje chorych z bardzo poważnym rokowaniem, którym nie można obecnie zaproponować innej skutecznej terapii. Równocześnie skierowanie programu zdrowotnego do ściśle wyselekcjonowanej populacji, w której trabectedyna może być użyteczna, pozwala przy określonych kosztach uzyskać maksymalny efekt terapeutyczny.</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) mogą powstawać w każdej tkance pochodzenia mezenchymalnego, głównie jednak pochodzą z mezodermy i ektodermy. Najczęściej spotyka się je na kończynach (50%), na tułowie, w przestrzeni wewnątrz- i zaotrzewnowej (40%) oraz na głowie i szyi (10%). Rzadko powstają w przewodzie pokarmowym lub podścielisku przewodu pokarmowego.

Epidemiologia

Średnia zachorowalność na mięsaki tkanek miękkich (MTM) w Unii Europejskiej mieści się w granicach 1,0–3,0/100 000/rok, a śmiertelność wynosi 0,6–0,8/100 000/rok. Mięsaki tkanek miękkich są rozpoznawane w każdym przedziale wiekowym, częściej u osób w starszym wieku, ze szczytem zapadalności około 50. roku życia. W Polsce MTM stanowią 1% wszystkich złośliwych nowotworów u dorosłych i 10% u dzieci. Rocznie notuje się około 800–1000 nowych zachorowań.

Źródło: <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/darmowy_pdf.phtml?indeks=19&indeks_art=137>.

Etiologia i patogeneza

Chociaż MTM powstają sporadycznie, to takie czynniki ryzyka, jak: przewlekły obrzęk chłonny (zespół Travesa–Stuarta), stany przebiegające z immunosupresją, przewlekłe stany zapalne, niekorzystne czynniki zewnętrzne i środowiskowe (przebyte napromienianie, leczenie preparatami alkilującymi, ekspozycja na herbicydy, pestycydy, chlorofenole, polichlorek winylu i związki arsenu), zwiększają ryzyko wystąpienia MTM. Chorobami o podłożu genetycznym, predysponującymi do zwiększonej zapadalności na mięsaki, są: choroba von Recklinghausena (neurofibromatoza), zespół Gardnera, zespół Wernera, stwardnienie guzkowate, zespół znamion podstawnokomórkowych (zespół Gorlina) i zespół Li–Fraumeni (mutacja genu *p53*).

Klasyfikacja

Mięsaki to niejednorodna grupa nowotworów. Klasyfikacji histologicznej MTM dokonuje się na podstawie pochodzenia komórkowego, jednak typu komórki nie uwzględnia się w ocenie stopnia złośliwości. Dodatkowe badania, takie jak mikroskopia elektronowa, histochemia, cytometria przepływową, cytogenetyka, hodowle komórkowe, mogą umożliwić identyfikację poszczególnych podtypów histologicznych. Stopień zaawansowania histologicznego odzwierciedla potencjał tych guzów do przerzutowania trafniej niż klasyfikacja komórkowa. Obecnie najczęściej rozpoznawanym typem histologicznym (40%) jest *histiocytoma malignum fibrosum*, a następnie *liposarcoma* (25%), jednak częstość występowania danego typu zależy od lokalizacji guza. Patolodzy określają stopień zróżnicowania histologicznego na podstawie liczby mitoz w polu widzenia HPF (*high-power field*), obecności martwicy, morfologii komórki jądra, liczby komórek.

Do mięsaków tkanek miękkich zaliczają się następujące guzy:

-
- mięsak pęcherzykowy (*alveolar soft-part sarcoma*);
 - mięsak naczyń krwionośnych (*angiosarcoma*);
 - włóknakomięsak skóry guzowaty (*dermatofibrosarcoma protuberans*);
 - mięsak nabłonkowy (*sarcoma epithelioides*);
 - chrząstniakomięsak pozaszkieletowy (*chondrosarcoma pars mollium*);
 - mięsak kościopochodny pozaszkieletowy (*osteosarcoma pars mollium*);
 - włóknakomięsak (*fibrosarcoma*);
 - guzy podścieliska przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumor*);
 - mięsak gładkokomórkowy (*leiomyosarcoma*);
 - tłuszczakomięsak (*liposarcoma*);
 - włóknakomięsak złośliwy (*histiocytoma malignum fibrosum*);
 - mięsak naczyń krwionośnych z pericytów (*hemangiopericytoma malignum*);

Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych:

- złośliwy mięsak mezenchymalny (*mesenchymoma malignum*);
- nerwiakomięsak (*schwannoma malignum*);
- złośliwy nerwiak osłonowy (*neurilemmoma malignum*);
- obwodowe guzy neuroektodermalne (PNET, *peripheral neuroectodermal tumor*);
- mięsak prążkowanokomórkowy (*rhabdomyosarcoma*);
- mięsak maziówkowy (*synovioma*);
- mięsak bliżej nieokreślony (NOS, *not otherwise specified*).

Nowotwory typu GIST mają pochodzenie mezenchymalne, ale różnią się immunohistochemicznie od podobnych nowotworów, często klasyfikowanych wraz z nimi, takich jak *leiomyosarcoma*, *schwannoma* i *fibrosarcoma*.

Diagnostyka

Chorzy na MTM zgłaszają się do lekarza najczęściej z niebolesnym, kilkucentymetrowym guzem położonym podpowięziowo w obrębie mięśni, rosnącym wolno od kilku tygodni lub nawet miesięcy i dającym niewielkie zniekształcenie zarysu kończyny. Chorzy o lokalizacjach mięsaków innych niż kończynowa zgłaszają się ze zmianami średnio mniejszymi (głowa lub szyja) lub większymi (jama brzuszna). Uraz nie jest czynnikiem etiologicznym, ale powoduje zwrócenie uwagi chorego na istniejący już wcześniej guz. Inne objawy kliniczne, takie jak ból, ograniczenie ruchomości stawu, obrzęk czy zaburzenia neurologiczne lub naczyniowe pojawiają się rzadko i są związane z konkretną lokalizacją mięsaka lub jego genezą histologiczną. Objawy ogólne są jeszcze radsze i mają charakter zespołów paraneoplastycznych (stany podgorączkowe, anemia, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca) lub wiążą się z martwicą występującą w większych guzach (np. zaotrzewnowych).

Rokowanie dla chorych z MTM zależy od wielu czynników, między innymi od wieku pacjenta, ale przede wszystkim od zaawansowania nowotworu; średnie poresekcyjne przeżycia 5-letnie znacznie się wahają w zależności od czynników ryzyka (30–80%). Wiek chorego powyżej 60. roku życia, guz o średnicy powyżej 5 cm, a także niski stopień zróżnicowania histologicznego (G3, G4) to typowe czynniki, które wiążą się z gorszym rokowaniem. Guzy o wysokim stopniu zróżnicowania histologicznego (czyli o małej złośliwości typu G1) można wyleczyć, stosując samodzielne leczenie operacyjne; z kolei mięsaki o niższym stopniu zróżnicowania histologicznego (określonym na podstawie oceny indeksu mitotycznego, obecności wylewów krwawych i martwicy) częściej dają nawroty miejscowe oraz przerzuty odległe.

Źródło: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2009 r.
<http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/darmowy_pdf.phtml?indeks=19&indeks_art=137>
<http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/darmowy_pdf.phtml?indeks=19&indeks_art=138>

Leczenie i cele leczenia

W leczeniu mięsaków tkanek miękkich obowiązuje zasada wielospecjalistycznego zaplanowania terapii, z uwzględnieniem ewentualnego leczenia uzupełniającego (przed- lub pooperacyjnego napromieniania i/lub

chemioterapii). Priorytetem w leczeniu jest zapewnienie miejscowej kontroli choroby. Trwałe wyleczenie można osiągnąć tylko poprzez radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego, a w przypadku przerzutów — jedynie metodą radykalnego chirurgicznego usunięcia przerzutów.

Ogólny schemat postępowania w leczeniu mięsaków tkanek miękkich przedstawia tabela poniżej.

Tabela 3. Ogólny schemat taktyki postępowania w MTM

Stopień zaawansowania	Leczenie chirurgiczne	Radioterapia*	Chemioterapia*
I	+	—	—
II	+	+	—
III	+	+	+/?
IV	?/+	?	+

*Zgodnie z protokołami odpowiednich badań klinicznych z wyjątkiem uzupełniającej radioterapii pooperacyjnej lub radioterapii paliatywnej; ? — indywidualizacja postępowania

Źródło: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r.

http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok_2011_11_Miesaki_tkanek_miekkich.pdf

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Votrient (pazopanib) 200 mg, 30 tab., EAN 5909990764877, Votrient (pazopanib) 200 mg, 90 tab., EAN 5909990764884, Votrient (pazopanib) 400 mg, 30 tab., EAN 5909990764891, Votrient (pazopanib) 400 mg, 60 tab., EAN 5909990764907
Substancja czynna	pazopanib
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Jest silnym, o wielokierunkowym działaniu, inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGFR)-1, -2, i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)- α i - β oraz receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), z wartościami IC50 wynoszącymi odpowiednio 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nM. W doświadczeniach nieklinicznych pazopanib hamował w sposób zależny od dawki indukowaną przez ligandy autofosforylację receptorów VEGFR-2, c-Kit i PDGFR- β w komórkach. W warunkach in vivo pazopanib hamował indukowaną VEGF fosforylację VEGFR-2 w płucach myszy, angiogenezę w badaniach na różnych modelach zwierzęcych i wzrost licznych ksenoprzeszczepów nowotworów człowieka u myszy.

Źródło: ChPL Votrient

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	14 czerwca 2010 r. Data przedłużenia pozwolenia: 16 czerwca 2011 Data rozszerzenia wskazania o MTM: 3.08.2012
Wnioskowane wskazanie	Zastosowanie pazopanibu w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka pazopanibu wynosi 800 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia, w celu opanowania działań niepożądanych, dawkę należy dostosowywać, zmieniając ją stopniowo, za każdym razem o 200 mg. Dawka pazopanibu nie powinna być większa niż 800 mg.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>Renal Cell Carcinoma</i> , RCC) Produkt Votrient jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) oraz w leczeniu pacjentów, u których

	wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC).
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 7. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	LECZENIE MIĘSAKÓW TKANEK MIĘKKICH (ICD-10 C 48, C 49)
Cel programu	Brak wyszczególnionego celu.
Kryteria kwalifikacji	[REDACTED]

	<p>[Redacted text]</p>
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	<p>[Redacted text]</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zalecana dawka pazopanibu wynosi 800 mg raz na dobę. 2. W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia, w celu opanowania działań niepożądanych, dawkę należy dostosowywać, zmieniając ją stopniowo, za każdym razem o 200 mg. 3. Dawka pazopanibu nie powinna być większa niż 800 mg
Badania przy kwalifikacji do leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzenie określonego typu mięsaka zgodnie z kryteriami włączenia; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenia poziomu kreatyniny w surowicy lub klirensu kreatyniny; 4) oznaczenia stężenia bilirubiny ; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej; 6) badania obrazowe do potwierdzenia progresji choroby wg RECIST. 7) Elektrokardiogram (EKG) 8) Badanie echokardiograficzne 9) Oznaczenie poziomu TSH 10) Badanie tomografii komputerowej (ewentualnie rezonansu magnetycznego) klatki piersiowej i innej lokalizacji, gdzie stwierdza się zmiany nowotworowe konieczne dla monitorowania leczenia
Monitorowanie leczenia	<p>Uwaga: badania kontrolne z punktu 2.1 i 2.2 należy przeprowadzać podczas każdej wizyty świadczeniobiorcy – nie rzadziej niż raz na 4-6 tygodni</p> <ol style="list-style-type: none"> 2.1 Badania biochemiczne: <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem;

	<p>2) oznaczenia poziomu kreatyniny w surowicy lub klirensu kreatyniny;</p> <p>3) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>4) oznaczenie stężenia aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianinowej;</p> <p>Badania należy wykonywać co 4-6 tygodni lub częściej w przypadkach uzasadnionych klinicznie.</p> <p>2.2 Inne badania:</p> <p>1) Systematyczna kontrola ciśnienia tętniczego;</p> <p>2.3 Badania obrazowe</p> <p>Badania obrazowe (tomografia komputerowa, ewentualnie rezonans magnetyczny) w celu oceny kontroli choroby (wg kryteriów RECIST) należy wykonywać nie rzadziej niż co 3 miesiące.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
Określenie czasu leczenia	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, z powodu progresji lub nieakceptowanej toksyczności.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Analitycy AOTM w dniach 27-28.08.2013 przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie mięsaków tkanek miękkich na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia z użyciem słów kluczowych *sarcoma, soft tissue sarcoma, soft tissue malignancy, soft tissue neoplasm*.

W wyniku przeglądu odnaleziono trzynaście rekomendacji klinicznych odnoszących się do leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Na podstawie danych przedstawionych w poniższej tabeli można stwierdzić, iż :

- w I linii leczenia rekomendowane jest stosowanie antracyklin (doksorubicyna) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z ifosfamidem. Nie wykazano jednoznacznej przewagi terapii wielolekowej nad monoterapią z zastosowaniem anytacyklin – zasadne w przypadku guzów wrażliwych na działanie cytotoksyczne,
- w II linii leczenia rekomendowane są: ifosfamid, gemcytabina z/bez docetakselu, dakarbazyna, trabectedyna, paklitaksel, winorelbina, BSC. Wytyczne wymieniają także leki celowane molekularnie, takie jak pazopanib.

Należy zwrócić uwagę, iż rozszerzenia wskazań rejestracyjnych pazopanibu o MTM nastąpiło w sierpniu 2012 roku. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji.

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie mięsaków tkanek miękkich (z wykorzystaniem fragmentów tabeli 45 w APD wnioskodawcy).

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie		
Polska	PUO 2011	<p>Dotyczy: stadium uogólnienia MTM Terapia I linii: antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna). Aktywność wykazują również: ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel oraz trabektedyna w II linii leczenia.</p> <p>Schematy wielolekowe można rozważyć w przypadku wybranych typów histologicznych MTM wysoce wrażliwych na działanie leków cytotoksycznych.</p> <p>Leki stosowane w specyficznych typach MTM (bez określenia linii leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> •gemcytabina– <i>leiomyosarcoma</i> •trabektedyna – <i>myxoid/round cell sarcoma, leiomyosarcoma</i> •ifosfamid – <i>synovial sarcoma</i> •taksoidy - <i>angiosarcoma</i> •imatynib – <i>dermatofibrosarcoma protuberans</i> •sunityn b – <i>alveolar soft part sarcoma</i>; •inhibitory mTOR - <i>PEC-oma, lymphangioliomyomatosis</i>
Polska	Grupa ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej 2009 (Ruka 2009)	<p>Dotyczy: Zaawansowany i nieresekcyjny MTM z lokalnymi i/lub odległymi przerzutami Terapia I linii: antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna).</p> <p>Terapia II linii: inne aktywne leki takie jak ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina z docetakselem, trabektedyna.</p> <p>Schematy wielolekowe można rozważyć w przypadku wybranych typów histologicznych MTM wysoce wrażliwych na działanie leków cytotoksycznych (np. doksorubicyna i dakarbazyna).</p> <p>W wytycznych zaznaczono także, iż największy postęp wiąże się z tzw. leczeniem celowanym molekularnie (w tym z pazopanibem).</p>
Wytyczne zagraniczne		
USA	NCCN 2013 (v1)	<p>Dotyczy: Nawracający, nieresekcyjny, MTM w fazie IV W wytycznych nie wskazano poszczególnych linii leczenia, wymieniono jedynie możliwe opcje terapeutyczne.</p> <p><u>Terapie kombinowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •AD (doksorubicyna+dakarbazyna), •AIM (doksorubicyna+ifosfamid+mesna), •MAID (mesna+doxorubicyna+ifosfamid+dakarbazyna), •ifosfamid+epirubicyna+mesna, •gemcytabina+docetaksel, •gemcytabina+winorelbina, •gemcytabina+dakarbazyna, <p><u>Monoterapie:</u> doxorubicyna, ifosfamid, epirubicyna, gemcytabyna, dakarbazyna, liposomalna doxorubicyna, temozolomid, winore bina, pazopan b (zaznaczono, iż pazopanib nie powinien być stosowany w leczeniu tłuszczakomięsaków).</p> <p>Powyższe opcje terapeutyczne stosowane są w leczeniu MTM w leczeniu mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego pleomorficznego.</p>

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
		W mięsakach pochodzenia naczyniowego oprócz powyższych stosowane są jeszcze: paklitaksel, docetaksel, winorelbina, sorafenib, sunitynib, bewacyzumab.
Francja	Prescrire 2013	Pazopanib nie jest rekomendowany w leczeniu pacjentów z przerzutowym mięsakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii chemioterapii. Jego użycie nie jest poparte ze względu na brak efektów zdrowotnych oraz znaczne działania niepożądane. Uzasadnienie: w badaniu RCT II fazy pazopanib nie wykazał istotnie statystycznego wpływu na przeżycie całkowite, mediana przeżycia wynosiła ok. 12 miesięcy. Pazopanib nie wpływał na poprawę jakości życia. Prescrire zwróciło uwagę na profil działań niepożądanych, m.in. chorób układu sercowo-naczyniowego, przewodu pokarmowego oraz chorób wątroby. Poważne działania niepożądane były częste.
USA	NCI 2013	Dotyczy: Nawracający MTM Terapia I linii: doksorubicyna w monoterapii lub w skojarzeniu z ifosfamidem, epirubicyną, gemcytabiną lub paklitaksellem. Terapia II linii: wytyczne nie wskazują na standardową terapię stosowaną po niepowodzeniu leczenia I linii, jednak zaznaczono, że jakiegokolwiek z leków wymienionych powyżej (ifosfamid, epirubicyna, gemcytabina lub paklitaksel) niestosowany wcześniej w I rzucie może być podany w przypadku nawrotu lub progresji choroby. Zaznaczono także, iż żaden z wymienionych leków nie wykazał skuteczności w wydłużaniu przeżycia całkowitego, z tego powodu wymagane są odpowiednie badania kliniczne.
USA	ACS 2012	W zależności od rodzaju oraz stopnia zaawansowania mięsaków tkanek miękkich, chemioterapia może być podawana jako główny sposób leczenia lub jako leczenie uzupełniające (adjuwantowe) do leczenia operacyjnego. W przypadku chemioterapii mięsaków tkanek miękkich najczęściej stosuje się kombinację kilku leków przeciwnowotworowych. Najczęściej stosowanymi lekami są ifosfamid oraz doksorubicyna. Innymi lekami stosowanymi w tym wskazaniu są cisplatyna, dakarbazyna, docetaksel, gemcytabina, metotreksat, oksaliplatyna, paklitaksel, winkrystyna, winorelbina.
UK	NHS LSESN 2011	Dotyczy: Zaawansowany (nieresekcyjny) MTM Terapia I linii: antracykliny (doksorubicyna) oraz ifosfamid, który może być stosowany u pacjentów z zaburzeniami czynności serca Terapia II linii: ifosfamid Terapia III linii: <ul style="list-style-type: none"> •trabektedyna •gemcytabina + docetaksel •dakarbazyna •doustny cyklofosfamid i prednizolon (w <i>inflammatory myofibroblastic tumour, rhabdomyosarcoma</i>) Terapia skojarzona ifosfamidu z doksorubicyną może być stosowana w szczególnych okolicznościach (np. nagłej progresji choroby)
UK	NHS NEYHCA 2011	Dotyczy: Nieresekcyjny, przerzutujący MTM Terapia I linii: antracykliny (doksorubicyna) Terapia II linii: <ul style="list-style-type: none"> •ifosfamid •dakarbazyna •trabektedyna (skuteczna w <i>leiomyosarcoma, liposarcoma</i>, dla pacjentów po niepowodzeniu doksorubicyny i ifosfamidu) Ifosfamid w skojarzeniu z doksorubicyną może być stosowany w <i>myxoid liposarcoma</i> i <i>synovial sarcoma</i>)

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
UK	NICE 2010 (trabectedyna)	Dotyczy: Zaawansowany MTM Trabectedyna zalecana jest jako opcja terapeutyczna w II linii po niepowodzeniu terapii antracyklinami i ifosfamidem lub w I linii w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji antracyklin i ifosfamidu.
Europa	ESMO 2012 i 2010	Dotyczy: Zaawansowany (nieresekcyjny) MTM Terapia I linii: antracykliny (doksorubicyna) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z ifosfamidem. Ponadto: taksoidy w mięsakach pochodzenia naczyniowego oraz imatinib w przypadku włókniakomięsaka guzowatego. Alterantywą jest także gemcytabina z/bez docetakselem. Doksorubicyna z dakarbazyną jest opcją w I linii leczenia <i>leiomyosarcoma</i> . Terapia II linii: <ul style="list-style-type: none"> • ifosfamid (jeśli nie był przyjmowany wcześniej), także w wysokiej dawce wynoszącej ok. 14 g/m² (również u pacjentów przyjmujących wcześniej dawkę standardową). • trabectedyna (w <i>leiomyosarcoma</i>, <i>liposarcoma</i>, <i>myxoid liposarcoma</i>, <i>synovial sarcoma</i>), • gemcytabyna ± docetaxel • dakarbazyna (głównie w <i>leiomyosarcoma</i>), również w skojarzeniu z gemcytabiną. • pazopanib, w MTM z (wyłączeniem tłuszczakomięsaka) wykazuje skuteczność w badaniach jeżeli będzie dostępny na rynku, będzie opcją terapeutyczną.. <i>Best supportive care</i> wskazywana jako opcja dla pacjentów leczonych wcześniej, z zaawansowanym MTM, tym bardziej jeśli kolejne linie leczenia były już stosowane.
UK	BSG 2010	Dotyczy: Zaawansowany MTM Terapia I linii: <ul style="list-style-type: none"> •doksorubicyna 75mg/m² co 3 tygodnie, •w przypadku przeciwwskazań do antracyklin: ifosfamid •terapia skojarzona (doksorubicyna + ifosfamid) zalecana jest pacjentom w dobrym stanie ogólnym bez chorób towarzyszących) Terapia II linii: <ul style="list-style-type: none"> •ifosfamid (rekomendowana dawka: 9 - 10 g/m²) •dakarbazyna, •trabectedyna, •gemcytabina z/bez docetakselu •paklitaksel i liposomalna doksorubicyna (w <i>angiosarcoma</i>)
Szwecja	SSG 2008	Dotyczy: Nieresekcyjny lub przerzutowy MTM Terapia I linii: doksorubicyna i ifosfamid Terapia II linii: <ul style="list-style-type: none"> •trabectedyna (szczególnie w <i>leiomyosarcoma</i>, <i>liposarcoma</i>) •gemcytabina i docetaksel (w zaotrzewnowym <i>leiomyosarcoma</i>)
UK	NHS 2006	Chemioterapia adjuwantowa nie jest rutynowo rekomendowana w leczeniu MTM, jednakże może być brana pod uwagę w sytuacjach, kiedy ma wpływ na poprawę kontroli choroby lokalnie zaawansowanej.

W trakcie oceny AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano odpowiedź od 1 eksperta. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie opinii eksperta klinicznego.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenia mięsaków tkanek miękkich w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	„Brak w chwili obecnej innej technologii, która może być zastąpiona przez wnioskowaną technologię; w przypadku oporności na antracykliny i ifosfamid jako leki o największej skuteczności w leczeniu zaawansowanych/przerzutowych mięsaków tkanek miękkich (z wyjątkiem trabectedyny w leiomyosarcoma).”	„Brak standardowej opcji terapeutycznej u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich po progresji na antracyklinach i/lub ifosfamidzie, z wyjątkiem trabectedyny w leiomyosarcoma i liposarcoma.”	„Brak standardowej opcji terapeutycznej u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich po progresji na antracyklinach i/lub ifosfamidzie, z wyjątkiem trabectedyny w leiomyosarcoma, którą można by porównać z ocenianą terapią w omawianym wskazaniu.”	„Brak standardowej opcji terapeutycznej u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich po progresji na antracyklinach i/lub ifosfamidzie, z wyjątkiem trabectedyny w leiomyosarcoma, którą można by porównać z ocenianą terapią w omawianym wskazaniu.”	„W polskich wielospecjalistycznych rekomendacjach postępowania Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej u chorych na mięsaki tkanek miękkich wymieniono pazopanib jako lek zarejestrowany w terapii chorych po niepowodzeniu standardowej terapii. Lek ten jest również przedmiotem rekomendacji ESMO i NCCN.”

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r. we wskazaniu mięsaki tkanek miękkich (ICD 10: C47, C48, C49) refundowane są: trabectedyna w ramach programu lekowego oraz mi.in. lekami ifosfamid, gemcytabina, docetaksel, dakarbazyna w ramach finansowania chemioterapii (off-label). Zgodnie z danymi NFZ w Polsce finansowana jest również chemioterapia niestandardowa.

Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniu biorcy
Trabectedinum	Yondelis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 0,25 mg	1 fiol.	5909990635177	1088.0, Trabectedin	2214	2346,84	2246,67	C48-C49	bezpłatne	0
	Yondelis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg	1 fiol.	5909990635184	1088.0, Trabectedin	8478	8986,68	8986,68	C48-C49	bezpłatne	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	127,65	127,65	C47-C49	bezpłatne	0
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	230,68	230,68	C47-C49	bezpłatne	0

Program lekowy: leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10: C 48, C 49)

Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	208,53	123,25	C47-C49	bezpłatne	0
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.	5909990467020	1012.0, Dacarbazinum	310,07	328,67	246,5	C47-C49	bezpłatne	0
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500	1012.0, Dacarbazinum	116,27	123,25	123,25	C47-C49	bezpłatne	0
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807	1012.0, Dacarbazinum	116,27	123,25	123,25	C47-C49	bezpłatne	0
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609	1012.0, Dacarbazinum	232,56	246,51	246,5	C47-C49	bezpłatne	0
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708	1012.0, Dacarbazinum	58,14	61,63	61,63	C47-C49	bezpłatne	0
Gemcitabinum	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,61	20,61	C48-C49	bezpłatne	0
	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990775224	1020.0, Gemcitabinum	72,36	76,7	76,7	C48-C49	bezpłatne	0
	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990818143	1020.0, Gemcitabinum	140,4	148,82	148,82	C48-C49	bezpłatne	0
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990832941	1020.0, Gemcitabinum	170,5	180,73	109,9	C48-C49	bezpłatne	0
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990832958	1020.0, Gemcitabinum	36,78	38,99	21,98	C48-C49	bezpłatne	0
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990832965	1020.0, Gemcitabinum	493,13	522,72	219,8	C48-C49	bezpłatne	0
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297	1020.0, Gemcitabinum	20,74	21,98	21,98	C48-C49	bezpłatne	0
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365	1020.0, Gemcitabinum	64,1	67,95	67,95	C48-C49	bezpłatne	0
	Gemcitabine medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990766390	1020.0, Gemcitabinum	32,4	34,34	21,98	C48-C49	bezpłatne	0
	Gemcitabine medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990766406	1020.0, Gemcitabinum	108	114,48	109,9	C48-C49	bezpłatne	0
	Gemcitabine medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990766437	1020.0, Gemcitabinum	162	171,72	164,85	C48-C49	bezpłatne	0
	Gemliiquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990770052	1020.0, Gemcitabinum	54	57,24	21,98	C48-C49	bezpłatne	0

Program lekowy: leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10: C 48, C 49)

	Gemliquin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990770069	1020.0, Gemcitabinum	135	143,1	54,95	C48-C49	bezpłatne	0
	Gemliquin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990770076	1020.0, Gemcitabinum	270	286,2	109,9	C48-C49	bezpłatne	0
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990870998	1020.0, Gemcitabinum	54	57,24	21,98	C48-C49	bezpłatne	0
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990871032	1020.0, Gemcitabinum	270	286,2	109,9	C48-C49	bezpłatne	0
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990871049	1020.0, Gemcitabinum	540	572,4	219,8	C48-C49	bezpłatne	0
	Gitabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 0,2 g	5909990714612	1020.0, Gemcitabinum	36,78	38,99	21,98	C48-C49	bezpłatne	0
	Gitabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 1g	5909990783434	1020.0, Gemcitabinum	170,5	180,73	109,9	C48-C49	bezpłatne	0
	Gitabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990783441	1020.0, Gemcitabinum	341	361,46	219,8	C48-C49	bezpłatne	0
	Symtabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 0,2 g	5909990828128	1020.0, Gemcitabinum	43,2	45,79	21,98	C48-C49	bezpłatne	0
	Symtabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	5 fiol. a 0,2g	5909990828142	1020.0, Gemcitabinum	216	228,96	109,9	C48-C49	bezpłatne	0
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990810987	1013.0, Docetaxelum	228,42	242,13	242,13	C48-C49	bezpłatne	0
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990810994	1013.0, Docetaxelum	857,84	909,31	909,31	C48-C49	bezpłatne	0
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 7 ml	5909990811007	1013.0, Docetaxelum	2247,7	2382,56	2382,56	C48-C49	bezpłatne	0
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990777006	1013.0, Docetaxelum	246,02	260,78	260,78	C48-C49	bezpłatne	0
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg	1 fiol. a 8 ml	5909990777020	1013.0, Docetaxelum	997,27	1057,11	1057,11	C48-C49	bezpłatne	0
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. a 16 ml	5909990850280	1013.0, Docetaxelum	1053,97	1117,21	1117,21	C48-C49	bezpłatne	0
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990994557	1013.0, Docetaxelum	64,8	68,69	68,69	C48-C49	bezpłatne	0
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990994564	1013.0, Docetaxelum	263,87	279,7	279,7	C48-C49	bezpłatne	0
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	5909990994601	1013.0, Docetaxelum	496,07	525,83	525,83	C48-C49	bezpłatne	0

Votrient (pazopanib)

AOTM-OT-4351-14/2013

Program lekowy: leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10: C 48, C 49)

Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990786466	1013.0, Docetaxelum	64,8	68,69	68,69	C48-C49	bezpłatne	0
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. á 8 ml	5909990786473	1013.0, Docetaxelum	259,2	274,75	274,75	C48-C49	bezpłatne	0
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. á 16 ml	5909990786480	1013.0, Docetaxelum	486	515,16	515,16	C48-C49	bezpłatne	0
Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml	1 fiol. 0,5 ml + 1 fiol. rozp. 1,5 ml	5909990744688	1013.0, Docetaxelum	70,92	75,18	75,18	C48-C49	bezpłatne	0
Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml	1 fiol. a 2 ml +1fiol. rozp. a 6 ml	5909990744695	1013.0, Docetaxelum	283,69	300,71	300,71	C48-C49	bezpłatne	0

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla pazopanibu w populacji pacjentów dorosłych z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozlanej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego w analizie wnioskodawcy wskazano trabektedynę (w populacji MTM gładkokomórkowego) oraz najlepszą terapię podtrzymującą (BSC) dla pozostałych typów histologicznych. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela 11. Biorąc pod uwagę dane uzyskane z NFZ dotyczące finansowania leków we wskazaniach z rozpoznaniem C47-C49 należy uznać ww. leki za finansowane w ramach NFZ za komparatory dla wnioskowanej technologii.

Pierwotnie, w analizie wnioskodawcy brano także pod uwagę ifosfamid, gemcytabinę, dakarbazynę, taksoidy oraz winorelbinę, jednakże odrzucono je z powodu m.in. braku wiarygodnych dowodów naukowych pozwalających stwierdzić skuteczność, braku aktywności w terapii zaawansowanego MTM, niestosowania w praktyce klinicznej w warunkach polskich. AOTM zgłosiło zastrzeżenia dotyczące braku uwzględnienia leków aktualnie finansowanych w ramach standardowej chemioterapii tj. ifosfamidu, doksorubicyny, dakarbazyny i cisplatyny w przedstawionym przeglądzie systematycznym. Wnioskodawca w przedstawionym uzupełnieniu zaznaczył, iż „z uwagi na niską jakość dostępnych badań klinicznych powyższe opcje terapeutyczne należy uznać za preparaty o nieudowodnionej skuteczności w populacji docelowej, a tym samym ich porównanie z pazopanibem nie daje żadnej istotnej wartości informacyjnej. Tym niemniej wychodząc naprzeciw zgłoszonym sugestiom przeprowadzona została dodatkowa analiza kliniczna i ekonomiczna w zakresie porównania pazopanibu z ifosfamidem oraz gemcytabiną, które dołączono do niniejszego wniosku.”

Biorąc pod uwagę dane uzyskane z NFZ dotyczące finansowania leków we wskazaniach z rozpoznaniem C47-C49 należy uznać ww. leki za finansowane w ramach NFZ za komparatory dla wnioskowanej technologii.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Trabektedyna W dawce 1,5 mg/m ² podawana w 24-godz. infuzji dożylniej w cyklu trwającym 3 tygodnie w terapii <u>mięsaka gładkokomórkowego</u>	Spośród leków branych pod uwagę przez wnioskodawcę „jedynie trabektedyna posiada ważne wskazanie rejestracyjne w MTM, po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii”. „... (trabektedyna) jest jedyną finansowaną ze środków publicznych w Polsce opcją dostępną w leczeniu zaawansowanego MTM na zasadach określonych w zapisie Programu Lekowego.”	Brak uwag
Dodatkowa analiza		
Gemcytabina z/bez docetakselu (GEM±DOC)	Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej GEM stosowana jest w tym wskazaniu od wielu lat w monoterapii lub w połączeniu z docetakselem.	Brak rejestracji we wnioskowanym wskazaniu, stosowana zgodnie z praktyką kliniczną. Zgodnie z danymi NFZ nadesłanymi do Agencji zarówno gemcytabina, jak

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

		i docetaksel są finansowane w rozpoznaniach C47-C49.
Ifosfamid w dawce standardowej (IFD-SD) do 10 mg/m ² przez pierwsze 4 dni 3 tyg. cyklu	Zgodnie z praktyką lekarską IFD-SD jest stosowany w tym wskazaniu w połączeniu z gemcytabiną	Brak rejestracji we wnioskowanym wskazaniu, stosowany zgodnie z praktyką kliniczną. Zgodnie z danymi NFZ nadesłanymi do Agencji ifosfamid jest finansowany w rozpoznaniach C47-C49.
Ifosfamid w dawce wysokiej (IFD-HD) dawka >10 do 18 mg/m ² przez pierwsze 4 dni 3 tyg. cyklu	Lek ten od wielu lat stosowany jest w praktyce klinicznej w terapii MTM.	Brak rejestracji we wnioskowanym wskazaniu, stosowany zgodnie z praktyką kliniczną. Zgodnie z danymi NFZ nadesłanymi do Agencji zarówno ifosfamid jest finansowany w rozpoznaniach C47-C49.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie wnioskodawcy zaznaczono, iż w wyniku przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono wiarygodnych opracowań wtórnych ukierunkowanych na ocenę efektywności klinicznej pazopanibu oraz gemcytabiny lub ifosfamidu w terapii MTM. W wyniku przeglądu wnioskodawcy zidentyfikowano jedną pracę spełniającą kryteria systematyczności wydaną przez NICE w 2009 roku dotyczącą trabektydyny.

Celem opracowania NICE 2009 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trabektydyny w leczeniu MTM. Populacją przeglądu byli dorośli z nieoperacyjnym zaawansowanym lub rozsianym MTM (pacjenci z GIST zostali wykluczeni), po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem. Do przeglądu włączano pierwotne badania kliniczne, czas wyszukiwania do lutego 2009 roku. Wyniki wyszukiwania w opracowaniu NICE 2009 są spójne z wynikami wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy. Wnioski autorów przeglądu: TRB w dawce 1,5 mg/m² q3wk 24-godz. jest opcją aktywną w terapii MTM z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie efektywności klinicznej (AKL) wnioskodawcy w skład zadeklarowanej metodologii wyszukiwania informacji naukowych wchodziło:

- przeszukanie następujących baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych: MEDLINE (PubMed), EMBASE (Biomedical Answers), Biomed Central (przez PubMed), The Cochrane Library, rejestry badań klinicznych, strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką MTM (ASCO, ESMO, SSG, NCRI Sarcoma CSG), strony wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, MHRA, TGA, URPL), strony producentów leków – przeszukanie główne 7 stycznia 2013 roku, aktualizacja 14 marca 2013 r.,
- dodatkowe przeszukanie referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- przeszukanie baz informacji medycznej w celu odnalezienia wiarygodnych opracowań wtórnych.

Selekcja badań pierwotnych i wtórnych była dokonywana niezależnie przez 2 analityków.

Strategia wyszukiwania została zbudowana poprawnie. Hasła były wprowadzane prawidłowo, łączone były też prawidłowymi operatorami Boole'a.

Agencja przeprowadziła aktualizację wyszukiwania badań (data wyszukiwania 10.07.2013 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo pazopanibu (Votrient) we wnioskowanej populacji, w języku polskim lub angielskim, w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library.

W wyniku własnego wyszukiwania Agencji nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z zaawansowanym MTM po niepowodzeniu co najmniej jednego cyklu chemioterapii • Dorośli pacjenci z progresją choroby (wg kryteriów RECIST) w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemioterapii neoadjuwantowej i/ lub adjuwantowej. <p>Rozpoznanie histopatologiczne MTM w populacji docelowej musiało uwzględniać typy histologiczne zgodne z ChPL pazopanibu, w tym MTM typu:</p> <ul style="list-style-type: none"> •fibroblastycznego: włókniakomięsak dorosłych, śluzakowłókniakomięsak, stwardniały nabłonkowy włókniakomięsak, guz włóknisty, •fibrohistocytarnego: pleomorficzny mięsak histiocytarny włóknisty; wielkokomórkowy i zapalny •mięśniakomięsaka gładkokomórkowego, •złośliwego guza kłębka, •mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego pleomorficznego i pęcherzykowego •guza naczyniowego: nabłonkowy śródbłoniak krwionośny, mięsaki naczyń krwionośnych, •guza o niepewnej histogenezie: mięsaki maziówkowe, mięsaki epitelioidalne, mięsaki pęcherzykowate, mięsaki jasnokomórkowe, desmoplastyczne guzy drobnookrągłokomórkowe, pozanerkowe guzy rabdoidalne, nowotwory mezenchymalne, PEComa, mięsaki błony wewnętrznej. •złośliwego obwodowego guza osłonek nerwowych*. <p>Dopuszczano obecność innych MTM, pod warunkiem, że nie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badania, w których nie określono wieku pacjentów, linii leczenia i/lub kwalifikowanych typów histologicznych, 	<p>W uwagach dotyczących niespełnienia wymagań minimalnych AOTM zaznaczyło, iż w kryteriach włączenia do analizy klinicznej wnioskodawcy nie uwzględniono pacjentów z rozpoznaniem złośliwego obwodowego guza osłonek nerwowych (niezgodnie z wnioskowanym programem lekowym).</p> <p>Poniżej opisano nadesłane przez wnioskodawcę uzupełnienia.</p>

	dotyczyły one pacjentów z GIST lub mięsakami pochodzenia kostnego, które w ujęciu klinicznym stanowią odrębne jednostki chorobowe.		
Interwencja	Pazopanib (PZB) w podaniu doustnym w dawce niepodzielonej 800 mg/dobę	-	Brak uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Trabectedyna w dawce 1,5 mg/m² podawana w 24-godz. infuzji dożylniej w cyklu trwającym 3 tygodnie (TRBq3wk) w terapii mięsaka gładkokomórkowego, • Placebo dodane do najlepszej terapii podtrzymującej (BSC) w terapii wybranych typów histologicznych MTM. Dodatkowa analiza: <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina z/bez docetakselu, • ifosfamid w dawce standardowej tj. do 10 mg/m² przez pierwsze 4 dni 3 tyg. cyklu, • ifosfamid w dawce wysokiej tj. > 10 do 18 mg/m² przez pierwsze 4 dni 3 tyg. cyklu. (ponieważ żaden z komparatorów w analizie dodatkowej nie posiada rejestracji w terapii MTM (terapii „off-label”) wielkość dawki stosowanej w badaniu nie stanowiła w ich przypadku kryterium kwalifikacji do analizy.	-	Brak uwag
Punkty końcowe	Związane z progresją choroby i przeżyciem: <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • Czas do progresji choroby (TTP) • Odsetek pacjentów z progresją ocenianą na końcu badania, • Przeżycie całkowite (OS) Związane z najlepszą odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST lub WHO : <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź całkowita lub częściowa (CR, PR, ORR) • Stabilizacja choroby (SD) • Progresja choroby (PD) • Czas utrzymywania się odpowiedzi Jakość życia oceniana za pomocą dowolnego kwestionariusza, Bezpieczeństwo, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • AEs w tym poważne i prowadzące do przerwania terapii lub zgonu, • SAEs, • szczegółowe bezpieczeństwo. 	-	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane próby kliniczne (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia • prospektywne badania II fazy z lub bez grup kontrolnych (jako dane uzupełniające wnioskowanie z badań RCT). 	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne danych pierwotnych lub prace poglądowe, • opisy przypadków, • badania z retrospektywną analizą danych, 	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • prace opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku: angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim, • badania przeprowadzone u ludzi. 	-	Brak uwag

*W pierwotnej wersji AKL wykluczono publikacje dotyczące tej populacji. Opis poniżej.

Komentarz wnioskodawcy do zastrzeżeń dotyczących wymagań minimalnych w zakresie braku włączenia do analizy klinicznej pacjentów z rozpoznaniem złośliwego obwodowego guza osłonek nerwowych: informacje w tabeli zawierającej kryteria włączenia do badania PALETTE, w której podano błędną informację odnośnie pacjentów z rozpoznaniem złośliwego obwodowego guza osłonek nerwowych „pochodzą z charakterystyki produktu leczniczego preparatu Votrient, w której podaną błędną informację (...). W rzeczywistości w badaniu PALETTE uczestniczyło około 15 pacjentów z w/w postacią mięsaka tkanek miękkich (EMA, Assessment report). (...) Jednocześnie należy podkreślić, iż w związku z faktem, że w badaniu PALETTE uczestniczyli pacjenci z rozpoznaniem złośliwego obwodowego guza osłonek nerwowych, to przedłożone analizy kliniczna i ekonomiczna zawierają informację odnośnie skuteczności i opłacalności pazopanibu również w tej grupie pacjentów.”

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją opisane w 16 publikacjach, w tym 1 badanie III fazy PALETTE porównujące pazopanib z BSC i 1 badanie II fazy ET-743-STS-201 porównujące trabectedynę w dawce 1,5 mg/m² q3wk 24-godziny z trabectedyną w dawce 0,58 mg/m² qwk 3-godziny.

Dodatkowo w ramach uzupełniającej analizy skuteczności i bezpieczeństwa zakwalifikowano 4 prospektywne, jednoramienne próby kliniczne fazy II opisane w 5 publikacjach. 1 badanie dotyczyło pazopanibu (*Slejfer 2009*), natomiast pozostałe 3 badania dotyczyły trabectedyny w dawce 1,5 mg/m² q3wk 24-godziny (*Garcia-Carbonero 2004*, *Le Cesne 2004*, *Yovine 2004*).

Do dodatkowej analizy klinicznej dotyczącej porównania z komparatorami: gemcytabiną z/bez docetakselu oraz ifosfamidem włączono 8 prac:

- 3 prace RCT porównujące:
 - GEM+DOC vs GEM (2 badania *Maki 2007* oraz *Pautier 2012*),
 - IFD-SD 1x5g vs IFD-SD 3x3g (1 badanie *van Oosterom 2002*),
- 5 prac prospektywnych nRCT bez grup kontrolnych dla IFD-HD (5 publikacji: *Cerny 1999*, *Le Cesne 1995*, *Nielsen 2000*, *Palumbo 1997*, *Patel 1997*).

Wnioskodawca zaznaczył, iż trzy spośród wymienionych badań: *Maki 2007*, *Pautier 2012* oraz *Patel 1997* nie spełniały ściśle wszystkich zdefiniowanych kryteriów włączenia określających populację docelową.

Niezgodności dotyczyły linii wcześniejszej chemioterapii w chorobie zaawansowanej oraz wieku populacji docelowej. Zaznaczono, że różnice te były nieznaczne i w opinii wnioskodawcy „w każdym przypadku dokładna analiza badań prowadziła do wniosków przemawiających za zasadnością ich uwzględnienia w niniejszym przeglądzie”.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (na podstawie tabeli 48-53 w AKL oraz tabeli 53-60 w AKL nadesłanej w uzupełnieniach)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badania RCT				
<p>PALETTE</p> <p>(Van der Graaf 2012, Van der Graaf 2011, PALETTE EORTC 2012, Raport VEG110727)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline; EORTC</p>	<p>- badanie fazy III - zaślepienie potrójne: prawidłowe, - randomizacja metodą permutowanych bloków - badanie <i>superiority</i>, - wieloośrodkowe (międzynarodowe), - metoda analizy wyników: skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku),</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PZB w dawce 800 mg podawanej doustnie raz dziennie (z możliwością modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych) • PLC dodane do BSC 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: ≥18 lat 2. MTM w stadium rozsiałym i z progresją choroby wg kryteriów RECIST (v 1.0) na 6 mies. przed rozpoczęciem badania lub 12 mies. po leczeniu adjuwantowym 3. ≥ 1 wcześniejsza linia leczenia oparta na antracyklinach, łącznie maksymalnie 4 linie terapii systemowych w chorobie rozsianej (w tym ≤ 2 schematy wielolekowe) 4. 0 lub 1 pkt w skali sprawności wg WHO 5. Brak przerzutów do centralnego układu nerwowego i do przestrzeni podpajęczynówkowej 6. Prawidłowe funkcjonowanie szp ku kostnego, nerek, wątroby 7. Prawidłowe funkcjonowanie układu krążenia (w tym w ciągu ostatnich 6 mies. brak: angioplastyki i stentowania, zawału mięśnia sercowego, niestabilnej dusznicy bolesnej, pomostowania aortalno-wieńcowego, choroby tętnic obwodowych, zastoinowej niewydolności serca klasy III lub IV w wywiadzie wg NYHA) 8. Ciśnienie tętnicze krwi <150/90 mmHg z/bez premedykacji hipotensyjnej. Terapia antykoagulacyjna była dozwolona. 9. Stabilny stan pacjentów ze zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi przebytymi w ciągu ostatnich 6 mies., stosowanie leczenia przeciwzakrzepowe przez ≥6 tyg. było dozwolone. <p><u>Kwalifikowane typy histologiczne:</u> mięśniakomięsak gładkokomórkowy, mięsak maziówkowy, fibroblastyczny MTM, fibrohistiocytarny MTM, złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych, guzy naczyniowe, złośliwy guz kłębk, i inne niesprecyzowane (NOS z wyjątkiem określonych w kryteriach wyłączenia)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Przebyty incydent naczyniowo-mózgowy, zatorowość płucna, nieleczone zakrzepica żył głębokich lub istotne klinicznie choroby układu żołądkowo-jelitowego w ciągu ostatnich 6 mies. 2. Czynne krwawienia o dowolnym umiejscowieniu, poważny zabieg chirurgiczny, trudności w gojeniu się ran lub nagły uraz na 28 dni przed rozpoczęciem badania 3. Wcześniejsze leczenie inhibitorami angiogenezy, czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego lub lekami ukierunkowanymi na oddziaływanie z receptorami tego czynnika, za wyjątkiem inhibitorów kinazy mTOR. <p><u>Wykluczane typy histologiczne:</u> MTM komórek tłuszczowych, typ zarodkowy mięsaka prążkowanokomórkowego, chrząstniakomięśniak, mięsak kościopochodny, mięsak Ewinga, pierwotny guz neuroektodermalny, GIST, włókniakomięsak skóry guzowaty, myofibroblastyczny guz zapalny, międzymbłoniak złośliwy, mieszane złośliwe guzy macicy,</p> <p><u>Liczebność grup:</u> PZB: 246 BSC: 123</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> Przeżycie wolne od progresji (PFS)</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> Przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie wg RECIST (ORR), jakość życia (wg EORTC QLO-C30 v. 3 oraz EQ5D)</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane (wg NCI Common Toxicity Criteria v.3) i zgony</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>ET-743-STS-201 Typ IIA</p> <p><i>(Demetri 2009a, Demetri 2009b, Morgan 2012, EMA, NHS, Simpson et al., TGA 2012)</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pharma Mar S.A. oraz inne prywatne, niekomercyjne źródła finansowania</p>	<p>- badanie II fazy, - randomizacja metodą permutowanych bloków; stratyfikacja: stan sprawności wg ECOG (0 vs 1), - brak zaślepienia, zaślepienia ocena wyników, - badanie wieloośrodkowe (międzynarodowe),</p>	<p>1.TRB 1,5 mg q3wk 24-h: TRB w dawce 1,5 mg/m²dostarczanej w ciągłym wlewie dożylnym trwającym 24-godz. Podawana raz na cykl trwający 3 tyg.</p> <p>2.TRB 0,58 mg qwk 3-h:TRB w dawce 0,58mg/m²dostarczonej w ciągłym wlewie dożylnym trwającym 3-godz. Podawana 3 razy w trakcie cyklu trwającego 4 tyg. (tj. raz na tydz. w trakcie pierwszych 3 tyg.).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: ≥18 lat 2. Potwierdzony histologicznie tłuszczakomięsak lub mięsak gładkokomórkowy w stadium nieoperacyjnym i/lub przerzutowym w trakcie nawrotu lub progresji 3. Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST; 4. Wcześniejsza terapia składająca się przynajmniej z antracyklin i ifosfamidu (w skojarzeniu lub sekwencyjnie) 5. W przypadku stwierdzonych powikłań po wcześniejszej chemioterapii konieczność poprawy stanu zdrowia ocenianego wg kryteriów NCI do stopnia ≤1 6. Prawidłowe funkcjonowanie nerek oraz wątroby; prawidłowe wyniki badań hematologicznych 7. Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 <p><u>Kwalifikowane typy histologiczne:</u> tłuszczakomięsak, mięsak gładkokomórkowy</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥2 wcześniejsze schematy terapii cytostatycznej (z wykluczeniem terapii adjuwantowej zakończonej >18 mies. wcześniej) 2. Zakończenie wcześniejszych systemowych terapii cytostatycznych lub radioterapii w okresie <4 tyg. 3. Stwierdzone w wywiadzie nowotwory złośliwe na przestrzeni ostatnich 5 lat (z wyjątkiem raka drobnokomórkowego lub właściwie kontrolowanego raka szyjki macicy in situ) 4. Niestabilny stan układu krążenia: zawał mięśnia sercowego w poprzednim roku, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze lub arytmia 5. Czynne wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby lub inna czynna infekcja 6. Przerzuty do centralnego układu nerwowego 7. Neuropatia obwodowa ≥2 stopnia 8. Kobiety w ciąży lub karmiące i niestosujące odpowiedniej metody antykoncepcji <p><u>Wykluczane typy histologiczne:</u> wszystkie pozostałe typy histologiczne inne niż określone w kryteriach włączenia</p> <p><u>Liczebność grup:</u> TRBq3wk: 136 TRBqwk: 134</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> Czas do wystąpienia progresji lub zgonu (TTP)</p> <p><u>Drużorzędowe:</u> przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS), obiektywna odpowiedź na leczenie wg RECIST (ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie wg RECIST (TTR),</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane (wg NCI Common Toxicity Criteria v.2) i zgony</p>
<p>Van Oosterom 2002 Typ IIA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> EORTC</p>	<p>- RCT II fazy, - brak opisu randomizacji, stratyfikacja ośrodek rekrutujący oraz linia leczenia (1 vs 2), - brak zaślepienia, - badanie wieloośrodkowe (międzynarodowe),</p>	<p>IFD-SD 5 g/m² vs IFD-SD 9 g/m²</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: 15-75 lat 2. Potwierdzony histologicznie mięsak tkanek miękkich (za wyjątkiem podtypów wymienionych poniżej) 3. MTM w stadium nieoperacyjnym w trakcie nawrotu lub w stadium przerzutowym 4. Choroba mierzalna z progresją w ciągu 6 tyg. przed terapią 5. Minimalne wymiary zmian mierzalnych: ≥ 2,0 cm dla przerzutów w obrębie płuc – pomiar za pomocą RTG, ≥ 2,5 cm dla powierzchniowych węzłów chłonnych, ≥ 2,5 cm dla przerzutów skórnych i podskórnych, ≥ 2,5 cm dla przerzutów do węzłów chłonnych w śródpiersiu oraz w przestrzeni zaotrzewnowej – pomiar za pomocą CT, ≥ 2,5 cm dla przerzutów do wątroby – pomiar za pomocą CT 6. Wynik 0-2 w skali sprawności wg WHO 7. Grupa A (I linia leczenia): Brak wcześniejszej chemioterapii lub Grupa B (II linia leczenia): pacjenci otrzymujący wcześniej terapię antracyklinami: doksorubicynę 75 mg/m² lub epirubicynę 150 mg/m². Grupa B: minimum 3 tyg. 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> Przeżycie całkowite (OS)</p> <p><u>Drużorzędowe:</u> odpowiedź na leczenie wg WHO (CR, PR, SD, PD), czas do progresji (TTP), czas trwania odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> bezpieczeństwo (wg kryteriów WHO)</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>od ostatniego przyjętego cyklu chemioterapii</p> <p>8. Prawidłowe funkcjonowanie nerek, wątroby oraz szpiku kostnego</p> <p><u>Kwalifikowane typy histologiczne:</u> Mięsak gładkokomórkowy, tłuszczakomięsak, mięsak maziówkowy, włóknakiomięsak fibrohistiocytarny, niesklasyfikowane i pozostałe typy histologiczne inne niż określone w kryteriach wykluczenia</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Przerzuty do centralnego układu nerwowego, 2. Obecność innych nowotworów złośliwych (z wyjątkiem raka szyjki macicy właściwie kontrolowanego in situ lub podstawnokomórkowego raka skóry), 3. Jednoczesne naświetlanie zmian nowotworowych kwalifikujących się do terapii (dopuszczano stosowanie radioterapii w innych niż indeksowane guzach nowotworowych), 4. Ciężkie choroby, w tym choroby układu krążenia, psychozy. <p><u>Wykluczane typy histologiczne:</u> mięsak Ewinga, typ zarodkowy mięsaka prążkowanokomórkowego, międzybłoniak, chrzęstniakomięśniak, mięsak kościopochodny, nerwiak płodowy, przyzwojniak.</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>IFD-SD: 5 g/m²: 36 IFD-SD: 9 g/m²: 40 Łącznie: 76</p>	
<p>Maki 2007 Typ IIA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Kristen ANN Carr Fund, Eli Lilly & Co, Sanofi-Aventis, National Cancer Institute, Schuman Fund for GIST Research, spin4survival.org</p>	<p>- badanie RCT II fazy, otwarte, - randomizacja metodą komputerową, - brak zaślepienia, zaślepienia jedynie ocena wyników, - badanie wieloośrodkowe,</p>	<p>GEM + DCL vs GEM</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: >10 lat 2. Zdiagnozowany mięsak tkanek miękkich 3. Choroba w trakcie nawrotu lub progresji potwierdzonych w badaniach obrazowych 4. Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 5. 0-3 wcześniejszych schematów chemioterapii 6. Stan sprawności wg ECOG 0-2 7. Neuropatia obwodowa w stopniu ≤1 wg kryteriów NCI CTCAE v 3.0 8. ≥3 tyg. od ostatniego przyjętego cyklu chemioterapii lub radioterapii 9. Prawidłowe wyniki badań hematologicznych. Prawidłowe funkcjonowanie nerek i wątroby <p><u>Kwalifikowane typy histologiczne:</u> <i>mięsak gładkokomórkowy, tłuszczakomięsak, włóknakiomięsak fibrohistiocytarny, niezróżnicowany wielopostaciowy mięsak i pozostałe typy histologiczne inne niż określone w kryteriach wykluczenia</i></p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Czynna lub niekontrolowana infekcja 2. Wcześniejsza chemioterapia z wykorzystaniem GEM lub DCL 3. Nadwrażliwość na polisorbát 80 4. Przerzuty do centralnego układu nerwowego 5. Obecność innego nowotworu wymagającego leczenia 6. Cięża lub karmienie piersią lub brak właściwej antykoncepcji <p><u>Wykluczane typy histologiczne:</u> mięsak Kaposiego, GIST</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST: CR lub PR w ciągu 24 tyg od rozpoczęcia terapii, bądź SD utrzymująca się przez 24 tygodnie)</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), odpowiedź na leczenie wg RECIST,</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane (wg kryteriów NCI CTCAE, wersja 3.0)</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<u>Liczebność grup:</u> GEM + DCL: 73 GEM: 49 Łącznie: 122	
Pautier 2012 Typ IIA <u>Źródło finansowania:</u> Chugai Pharma France, Sanofi-Aventis France	- randomizowane badanie kliniczne fazy II, - brak opisu randomizacji, stratyfikacja: pierwotna lokalizacja guza, - brak zaślepienia, - badanie wielośrodkowe,	GEM + DCL vs GEM	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wiek: ≥ 18 lat 2. Potwierdzony histologicznie LMS (leiomyosarcoma) w stadium nieoperacyjnym lub przerzutowo lokalizacji macicznej (ULMS) lub poza macicznej (nULMS) 3. Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 4. Wcześniejsza terapia jedną linią chemioterapii w chorobie rozlanej (w tym także pacjenci leczeni nieodjuwantowo i < 1 rok przed progresją) 5. Nie więcej niż jednej schemat chemioterapii oparty na antracyklinach i < 1 rok od leczenia adjuwantowego 6. Obecność co najmniej 1 zmiany świadczącej o progresji, stwierdzona na podstawie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego 7. Prawidłowe funkcjonowanie organów 8. Stan sprawności wg ECOG ≤ 2 9. ≥ 4 tyg. od ostatniej chemioterapii, radioterapii lub hormonoterapii <u>Kwalifikowane typy histologiczne:</u> Mięsak gładkokomórkowy <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Przerzuty do centralnego układu nerwowego 2. Inne nowotwory złośliwe w wywiadzie 3. Ciąża lub karmienie piersią 4. Neuropatia w stopniu 3 lub 4 w wywiadzie <u>Wykluczane typy histologiczne:</u> wszystkie pozostałe typy histologiczne inne mięsak gładkokomórkowy <u>Liczebność grup:</u> GEM + DCL: 46 GEM: 44 Łącznie: 90	<u>Pierwszorzędowe:</u> Odpowiedź na leczenie (wg kryteriów RECIST) <u>Drugorzędowe:</u> Przeżycie wolne od progresji (PFS), odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFR) przeżycie całkowite (OS), całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane (wg kryteriów NCI)
Badania nRCT				
Sleijffer 2009 Typ IVA (Sleijffer 2009, Raport VEG20002) <u>Źródło finansowania:</u>	- badanie II fazy, - nierandomizowane, - prospektywne, - wielośrodkowe (Wielka Brytania, Francja, Holandia, Belgia, Węgry), - badanie bez grupy kontrolnej,	Pazopanib w dawce 800 mg/ dobę w jednorazowym podaniu doustnym	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wiek: ≥ 18 lat 2. MTM w wysokim lub średnim stopniu zaawansowania, nieresekcyjny i niekwalifikujący się do radioterapii 3. ≤ 1 wcześniejsza linia chemioterapii wielolekowej lub ≤ 2 linie monoterapii 4. Choroba mierzalna wg RECIST 5. Udokumentowana progresja wg RECIST w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania 6. 0 lub 1 pkt w skali sprawności wg WHO 7. Prawidłowe funkcjonowanie szp. kręgosłupa, nerek, wątroby i serca	<u>Pierwszorzędowe:</u> PFR wg RECIST w 12 tygodniu od pierwszego podania leku <u>Drugorzędowe:</u> Przeżycie wolne od progresji (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi, przeżycie całkowite (OS), <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
GlaxoSmith Kline			<p>8. Ciśnienie krwi prawidłowo kontrolowane ($\leq 150/90$ mmHg) mierzone w 3 różnych dniach</p> <p><u>Kwalifikowane typy histologiczne:</u> mięsak adipocytarny, mięsak gładkokomórkowy, mięsak maziówkowy o nieznannej histogenezie, mięsak fibroblastyczny, mięsak fibrohistocytarny, mięsak naczyńniowy, mięsak o niepewnej histogenezie, złośliwy guz z osłonek nerwów obwodowych, złośliwy ograniczony włóknisty guz, niewymienione niezróżnicowane mięsaki</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Wykluczane typy histologiczne:</u> mięsak prądkowano komórkowy, chrząstniakomięsak, mięsak kościopochodny, GIST, włókniakomięsak guzowaty skóry, mięsak Ewinga/prymitywne guzy neuroektodermalne, zapalne guzy miofibroblastyczne, złośliwy międzybłoniak</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 142</p>	niepożądane(wg NCI Common Terminology Criteria of Adverse Events v.3)
<p>Garcia-Carbonero 2004</p> <p>Typ IVA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Grant Ministerstwa Edukacji i Kultury w Hiszpanii; PharmaMar SA</p>	<p>- badanie bez grupy kontrolnej II fazy</p> <p>- nierandomizowane,</p> <p>- prospektywne,</p> <p>- wieloośrodkowe (USA),</p>	<p>TRBq3wk:</p> <p>TRB w dawce 1,5 mg/m² dostarczanej w ciągłym wlewie dożylnym trwającym 24-godz. podawana raz na cykl trwający 3 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: ≥ 18 lat 2. MTM w stadium nawrotowym lub rozsiały 3. ≤ 2 wcześniejsza linie chemioterapii w chorobie zaawansowanej (mono lub wielolekowej) 4. ≥ 3 mies. oczekiwanej dalszej długości życia 5. Prawidłowe funkcjonowanie szp ku kostnego, nerek, wątroby 6. Obecność zmian mierzalnych wcześniej nienaświetlanych 7. ≥ 4 tyg. od ostatniego poważnego zabiegu chirurgicznego i/lub ostatniej terapii w chorobie nowotworowej (chemioterapii, radioterapii, terapii immunomodulującej)a 8. Ustąpienie wszystkich działań niepożądanych wywołanych uprzednią terapią 9. Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 <p><u>Kwalifikowane typy histologiczne:</u> Mięśniakomięsak gładkokomórkowy, tłuszczakomięsak, mięsak maziówkowy, mięsaka osłonek nerwów obwodowych, inne poza określonymi w wkluczeniach</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Stwierdzone w wywiadzie inne nowotwory (nie dotyczy raka podstawnokomórkowego lub właściwie kontrolowanego raka szyjki macicy in situ) 2. Stwierdzone w wywiadzie inne poważne i nieuleczalne choroby, w tym psychiatryczne 3. Przerzuty do centralnego układu nerwowego i do przestrzeni podpajęczynówkowej <p><u>Wykluczane typy histologiczne:</u> GIST, mięsak prądkowanokomórkowy, miesak kościopochodny, mięsakorak, mięsak Kaposiego, złośliwy międzybłoniak</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 36</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> Odpowiedź na leczenie (wg WHO)</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie całkowite (OS), Czas do wystąpienia progresji lub zgonu (TTP),</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane (wg NCI Common Terminology Criteria of Adverse Events v.2)</p>
<p>Le Cesne 2005</p> <p>Typ IVA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> PharmaMar</p>	<p>- badanie bez grupy kontrolnej II fazy,</p> <p>- nierandomizowane,</p> <p>- prospektywne,</p> <p>- wieloośrodkowe (Europa),</p>	<p>TRBq3wk:</p> <p>TRB w dawce 1,5 mg/m² dostarczanej w ciągłym wlewie dożylnym trwającym 24-</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: ≥ 18 lat 2. MTM w stadium rozsiały lub nieoperacyjny nawrót miejscowy 3. Stan sprawności wg WHO 0 lub 1 pkt 4. Potwierdzona progresja choroby 5. ≤ 1 wcześniejsza linia chemioterapii wielolekowej lub 2 linie monoterapii, zakończonych ≤ 4 tyg. przed 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> odpowiedź na leczenie (wg WHO)</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie całkowite (OS), Czas do wystąpienia progresji</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
SA		godz. Podawana raz na cykl trwający 3 tyg.	<p>rozpoczęciem badania</p> <p>6. Brak przerzutów do centralnego układu nerwowego</p> <p>7. Prawidłowe funkcjonowanie szp ku kostnego, nerek, wątroby</p> <p>8. Obecność zmian mierzalnych wcześniej nienaświetlanych</p> <p><u>Kwalifikowane typy histologiczne:</u> mięśniakomięsak gładkomórkowy, mięsak maziówkowy, tłuszczakomięsak, fibrohistiocytarny MTM, MTM ukł. nerwowego, naczyniakomięsak, mięsak prążkowanokomórkowy włókniakomięsak, mięsak niezróżnicowany, inaczej niesprecyzowane</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1. Stwierdzone w wywiadzie nowotwory (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego lub właściwie kontrolowanego raka szyjki macicy in situ)</p> <p>2. Poważna choroba sercowo-naczyniowa</p> <p>3. Inne, jednoczesne terapie w chorobie nowotworowej</p> <p><u>Wykluczane typy histologiczne:</u> złośliwy międzybłoniak, chrząstniakomięsak, nerwiak płodowy, mięsak kościopochodny, mięsak Ewinga, typ zarodkowy mięsaka prążkowanokomórkowego, włókniakomięsak skóry guzowaty</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 104</p>	lub zgonu (TTP), <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane (wg NCI Common Terminology Criteria of Adverse Events v.2)
Yovine 2004 Typ IVA <u>Źródło finansowania:</u> PharmaMar SA	- badanie bez grupy kontrolnej II fazy, - nierandomizowane, - prospektywne, - wielośrodkowe (Francja),	TRBq3wk: TRB w dawce 1,5 mg/m ² dostarczanej w ciągłym wlewie dożylnym trwającym 24-godz. podawana raz na cykl trwający 3 tyg.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1. Wiek: ≥18 lat</p> <p>2. MTM w stadium lokalnie zaawansowanym lub rozsianym</p> <p>3. ≥1 wcześniejsza linia chemioterapii (jedno lub wielolekowej)</p> <p>4. Prawidłowe funkcjonowanie szp ku kostnego, nerek, wątroby</p> <p>5. Obecność zmian mierzalnych potwierdzonych w ciągu 4 tyg. przed badaniem</p> <p>6. Potwierdzona progresja choroby na ≤ 6 tyg. przed badaniem</p> <p>7. Ustąpienie wszystkich działań niepożądanych wywołanych uprzednią terapią</p> <p>8. Stan sprawności wg WHO 0 do 1 pkt.</p> <p><u>Kwalifikowane typy histologiczne:</u> mięśniakomięsak gładkomórkowy, tłuszczakomięsak, GIST, mięsak maziówkowy, mięsaki histocytaire, włókniakomięsak oraz inne</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1. Stwierdzone w wywiadzie nowotwory (z wyjątkiem raka nieczerniakowego skóry lub usuniętego raka szyjki macicy in situ)</p> <p>2. Stosowanie innych chemioterapii w ciągu 4 tyg. przed badaniem</p> <p>3. Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania</p> <p>4. Przerzuty do centralnego układu nerwowego i do przestrzeni podpajęczynówkowej</p> <p>5. Przerzuty zajmujące > 50% wątroby lub obecność innych poważnych stanów klinicznych</p> <p><u>Wykluczane typy histologiczne:</u> brak</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 54</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> Odpowiedź na leczenie (wg WHO)</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> Przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS), czas trwania odpowiedzi na leczenie,</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane (wg NCI Common Toxicity Criteria v.2) i zgony</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Cerny 1999 Typ IVB <u>Źródło finansowania:</u> Cancer Research Campaign, Swiss National Science Foundation	- nierandomizowane, prospektywne badanie bez grupy kontrolnej fazy II, - lokalizacja - Szwajcaria	IFD podawany w ciągłym wlewie dożylnym	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wiek ≤ 70 lat 2. Histologicznie potwierdzony mięsak tkanek miękkich, kości lub chrząstki mięsak w stadium nieoperacyjnym 3. Choroba mierzalna 4. Stan sprawności wg WHO 0-2 5. Prawidłowe funkcjonowanie nerek, wątroby oraz prawidłowe wyniki badań hematologicznych 6. Dozwolona wcześniejsza chemioterapia (w przypadku IFD dawka w cyklu $< 8 \text{ g/m}^2$) <u>Kwalifikowane typy histologiczne:</u> mięsak gładkokomórkowy, chrząstki mięsak, mięsak kości, inne MTM, nerwiak płodowy <u>Kryteria wykluczenia:</u> brak <u>Wykluczane typy histologiczne:</u> brak <u>Liczba pacjentów:</u> 19	<u>Pierwszorzędowy:</u> Odpowiedź na leczenie (CR, pCR, PR, MR, SD, PD), <u>Drugorzędowe:</u> przeżycie całkowite (OS); czas trwania odpowiedzi, <u>Bezpieczeństwo:</u> bezpieczeństwo (wg kryteriów WHO)
Le Cesne 1995 Typ IVB <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	- nierandomizowane, prospektywne badanie bez grupy kontrolnej fazy II, - lokalizacja Institute Gustave-Roussy (Francja)	IFD w dawce 4 g/m^2 na dobę we wlewie dożylnym	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Histologicznie potwierdzony, mierzalny, zaawansowany MTM w stadium nieoperacyjnym w trakcie nawrotu lub w stadium rozsiały 2. Przynajmniej jeden wcześniejszy schemat chemioterapii opartej na antracyklinach z lub bez IFD-SD 3. ≥ 4 tyg. od ostatniej chemioterapii 4. Choroba mierzalna z progresją i zdefiniowanymi zmianami w badaniu fizykalnym oraz RTG, USG lub CT 5. Stan sprawności wg ECOG ≤ 2 6. Oczekiwany czas przeżycia ≥ 3 mies. 7. Prawidłowe funkcjonowanie nerek, wątroby oraz ukl. kościotwórczego 8. Brak innego leczenia towarzyszącego <u>Kwalifikowane typy histologiczne:</u> mięsak gładkokomórkowy, nerwiakomięsak, włókniakomięsak, mięsak maziówkowy, włóknisty mięsak histiocytarny, tłuszczakomięsak, mięśniakomięsak prądkowokomórkowy, mięsak naczyńniowy, niesklasyfikowany/nieodróżniony MTM <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Wiek > 75 lat 2. Radioterapia w miejscu jedynej mierzalnej zmiany nowotworowej 3. Obecność innego nowotworu, przerzutów do mózgu lub innych poważnych schorzeń uniemożliwiających przyjmowanie terapii <u>Wykluczane typy histologiczne:</u> brak <u>Liczba pacjentów:</u> 40	<u>Pierwszorzędowy:</u> Przeżycie całkowite (OS), <u>Drugorzędowe:</u> odpowiedź na leczenie wg WHO (CR, PR, SD, PD), czas do progresji (TTP), czas trwania odpowiedzi <u>Bezpieczeństwo:</u> bezpieczeństwo (wg kryteriów WHO)
Nielsen 2000 Typ IVB <u>Źródło finansowania:</u> EORTC STBSG	- wieloośrodkowe, - nierandomizowane, wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej fazy II	IFD w całkowitej dawce 12 g/m^2 podawany w ciągłym wlewie dożylnym	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wiek 18-65 lat 2. Histologicznie potwierdzony MTM w trakcie nawrotu lub w stadium rozsiały po wcześniejszej operacji i/lub radioterapii lub w stadium wyjściowo zaawansowanym, nieoperacyjnym 3. > 4 tyg. od ostatniego cyklu chemioterapii 4. Stan sprawności wg WHO 0-1 5. Prawidłowe funkcjonowanie nerek, wątroby oraz prawidłowe wyniki badań hematologicznych 6. Brak wcześniejszej chemioterapii lub choroby leczeni wcześniej chemioterapią, w tym ≤ 1 schematem skojarzonym lub ≤ 2 schematami monoterapii	<u>Pierwszorzędowy:</u> Przeżycie całkowite (OS), <u>Drugorzędowe:</u> odpowiedź na leczenie wg WHO (CR, PR, SD, PD), przeżycie wolne od progresji (PFS), <u>Bezpieczeństwo:</u> bezpieczeństwo (wg kryteriów NCI)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>7. Obecność mierzalnych zmiana wcześniej nie naświetlanych ze stwierdzoną progresją w ciągu 6 tyg. przed terapią</p> <p><u>Kwalifikowane typy histologiczne:</u> mięsak gładkokomórkowy, mięsak maziówkowy, tłuszczakomięsak, włóknisty mięsak histiocytarny, niesklasyfikowany MTM</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Poważne choroby takie jak: psychoza, choroby układu krążenia w przeszłości, nowotwory złośliwe (z wyjątkiem raka szyjki macicy właściwie kontrolowanego <i>in situ</i> lub raka skóry) 2. Pacjenci po nefrektomii 3. Obecność przerzutów do centralnego układu nerwowego <p><u>Wykluczane typy histologiczne:</u> międzybłoniak, chrzęstniakomięsak, nerwiak płodowy, mięsak kości, mięsak Ewinga, typ zarodkowy mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 114</p>	
<p>Palumbo 1997 Typ IVB</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>- nierandomizowane, prospektywne badanie bez grupy kontrolnej fazy II, - lokalizacja Włochy</p>	<p>IFD w dawce 3,5 g/m² na dobę w ciągłym wlewie dożylnym</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Potwierdzony histologicznie mięsak tkanek miękkich 2. Zaawansowany MTM w stadium nawrotowym, lokalnie zaawansowanym nieoperacyjnym lub w stadium przerzutowym 3. Choroba mierzalna 4. Progresja choroby po ≥1 schemacie chemioterapii opartym na antracyklinach 5. Prawidłowe funkcjonowanie nerek, wątroby oraz szpiku kostnego <p><u>Kwalifikowane typy histologiczne:</u> włókniamięsak histiocytarny, mięsak maziówkowy, tłuszczakomięsak, mięsak gładkokomórkowy, mięsak naczyniowy, włókniamięsak, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Wykluczane typy histologiczne:</u> brak</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 38</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Przeżycie całkowite (OS), <u>Drugorzędowy:</u> odpowiedź na leczenie wg WHO (CR, PR, SD, PD), czas do odpowiedzi (TTR), <u>Bezpieczeństwo:</u> bezpieczeństwo (wg kryteriów WHO)</p>
<p>Patel 1997 Typ IVB</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc.</p>	<p>- nierandomizowane, prospektywne badanie bez grupy kontrolnej fazy II, - lokalizacja USA</p>	<p>IFD w dawce 2 g/m² dożylnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Histologicznie potwierdzony mięsak tkanek miękkich lub kości 2. Choroba mierzalna lub ocenialna 3. Prawidłowe funkcjonowanie nerek i układu krwiotwórczego 4. Wcześniejsza chemioterapia oparta na dokсорubicynie 5. Brak innego leczenia towarzyszącego (chemioterapia lub immunoterapia) 6. Brak objawów zastoinowej niewydolności serca <p><u>Kwalifikowane typy histologiczne:</u> Włóknisty mięsak histiocytarny, mięsak maziówkowy, tłuszczakomięsak, mięśniakomięsak gładkokomórkowy, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy, kostniakomięsak, mięsak Ewinga, chrzęstniakomięsak.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Wykluczane typy histologiczne:</u> brak</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 74</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Odpowiedź na leczenie (CR, pCR, PR, MR, SD, PD) <u>Bezpieczeństwo:</u> bezpieczeństwo (wg kryteriów NCI)</p>

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zastosowano skalę Jadad.

Badania PALETTE oceniono na 5 punktów na 5 możliwych w skali Jada, natomiast badanie ET-743-STS-2011 oceniono na 3/5 pkt w skali Jadad ze względu na brak prawidłowej metody zaślepienia. RCT odnalezione w dodatkowej analizie: Maki 2007, Pautier 2012 oraz van Oosterom 2002 oceniono na odpowiednio 3/5 pkt, 1/5 pkt oraz 2/5 pkt w skali Jadad.

Dodatkowo, wiarygodność nierandomizowanych badań jednoramiennych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez NICE¹ (zakres punktacji 0-8 pkt. Włączone badania otrzymały następujące oceny: Slejfer 2009 – 7/8 pkt., Garcia-Carbonero 2004 – 7/8 pkt., Le Cesne 2004 – 6/8 pkt., Yovine 2004 – 7/8 pkt., Cerny 1999 – 5/8 pkt., Le Cesne 1995 – 6/8 pkt., Nielsen 2001 – 7/8 pkt., Palumbo 1997 – 6/8 pkt., Patel 1997 – 6/8 pkt.

Wnioskodawca wskazuje na ograniczenia odnoszące się do jakości badań włączonych do analizy: „dane dotyczące efektywności klinicznej leków pochodzące z poprawnie zaprojektowanych badań III fazy dostępne były wyłącznie dla PZB. W przypadku TRB efektywność kliniczną oceniano na etapie fazy II. Badanie to charakteryzowało się dodatkowymi ograniczeniami metodologicznymi: brakiem zaślepienia oraz niejasnym ukryciem kodu randomizacji, które silnie obniżają wiarygodność dowodową uzyskanych rezultatów.” Również „w przypadku IFD-HD, dla którego badania RCT nie są dostępne, wnioskowanie o względnej efektywności PZB i tego komparatora przeprowadzono na podstawie badań nRCT.”

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Porównania pośrednie w analizie wnioskodawcy (PZB vs TRB, PZB vs GEM/GEM+DOC oraz PZB vs IFD) poprzedzono oceną homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej. Z powodu znacznej heterogeniczności populacji oraz braku jednorodnej grupy kontrolnej porównanie pośrednie przedstawiono w formie zestawienia wyników dla poszczególnych interwencji w sposób tabelaryczny – niemożliwe było przeprowadzenie statystycznego porównania pośredniego (np. metodą Buchera).

Dodatkowo wnioskodawca opisał ograniczenia porównania pośredniego PZB vs TRB dla analizy bezpieczeństwa: „wnioskowanie o względnym bezpieczeństwie obu ocenianych interwencji na podstawie parametrów RR obliczonych w oparciu o wyniki badań RCT obarczone jest błędem wynikającym z różnic w rodzajach interwencji stosowanych w grupach kontrolnych. W badaniu dla TRBq3wk ramię kontrolne stanowiła ta sama substancja czynna dodana do BSC co w grupie badanej (tylko inaczej dawkowana), podczas gdy w badaniu dla PZB było to placebo dodane do BSC. Odzwierciedleniem tych różnic są zdecydowanie większe odsetki pacjentów z AEs w ramieniu referencyjnym dla TRBq3wk w porównaniu z ramieniem referencyjnym dla PZB. Ponadto w przypadku TRB nie podano okresu obserwacji, co uniemożliwia interpretację parametrów NNH. Również sposób raportowania AEs był odmienny w obu pracach. W badaniu dla TRB raportowano wyłącznie najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (za wyjątkiem parametrów biochemicznych raportowanych niezależnie od związku z leczeniem), natomiast w badaniu dla PZB podawano wyniki najczęstszych działań związanych oraz niezwiązanych z terapią.”

Przytoczone poniżej wyniki porównania PZB vs TRB przedstawione w analizie wnioskodawcy należy interpretować z ostrożnością z powodu przytoczonych argumentów odnoszących się do heterogeniczności badań.

Ograniczenia głównej analizy klinicznej wskazane przez wnioskodawcę

- „W przypadku badania TRB niedostępne było porównanie względem BSC, które umożliwiłoby wnioskowanie o potwierdzonej skuteczności terapii.

¹ Według opisu wnioskodawcy „najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel, kryteria włączenia i wykluczenia, definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania.”

- Ze względu na brak dowodów bezpośrednio porównujących PZB z TRB, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego bez dostosowania. Analiza heterogeniczności wskazała na znaczną niejednorodność włączonych do analizy badań, nie tylko w obszarze populacji i metodyki, ale także w odniesieniu do interwencji stosowanych w grupach kontrolnych, w wyniku czego niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem.
- Z uwagi na zaobserwowane różnice w grupach kontrolnych, wnioskowanie o efektywności klinicznej PZB względem TRB zostało przeprowadzone na podstawie wyników uzyskanych w grupach badanych, a nie na podstawie parametrów względnych, co dodatkowo ogranicza wiarygodność wnioskowania pośredniego.
- Ponadto protokół obu badań dopuszczał możliwość zmiany terapii w momencie wystąpienia progresji choroby, w wyniku czego w grupach kontrolnych obserwowano efekty większe niż zakładane w analizach statystycznych. Mogło to wpływać na różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do punktów końcowych ocenianych po wystąpieniu progresji (np. przeżycie całkowite).
- Dane dotyczące jakości życia raportowano wyłącznie w pracy dla PZB, jednakże okres obserwacji dla tego punktu końcowego był zbyt krótki aby zbadać korelację pomiędzy korzyściami ze stosowania leku (np. wydłużenie PFS), a ogólnym samopoczuciem pacjentów.
- Z uwagi na niedawną rejestrację PZB w terapii zaawansowanego MTM dane dotyczące rzeczywistej efektywności klinicznej leku w warunkach codziennej praktyki klinicznej nie są dostępne.”

Ograniczenia dodatkowej analizy klinicznej dla porównania z GEM + DCL oraz IFD-SD i IFD-HD wskazane przez wnioskodawcę

- „Brak badań bezpośrednio porównujących PZB z komparatorami (GEM + DCL oraz IFD-SD i IFD-HD).
- Znaczna niejednorodność włączonych do analizy badań w obszarze populacji a przede wszystkim w odniesieniu do interwencji stosowanych w grupach kontrolnych, uniemożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego.
- Dane dotyczące efektywności klinicznej leków pochodzące z poprawnie zaprojektowanych randomizowanych badań III fazy dostępne były wyłącznie dla PZB. Dla GEM oraz dla IFD w dawce standardowej efektywność kliniczną oceniano w randomizowanych badaniach fazy II. Badania te charakteryzowały się ograniczeniami metodologicznymi, w tym między innymi: brakiem zaślepienia, niejasnym ukryciem kodu alokacji (poza jedną pracą), które obniżają wiarygodność dowodową uzyskanych rezultatów.
- Schematy GEM + DOC oraz IFD-SD oceniano wprawdzie w badaniach RCT, aczkolwiek w grupie kontrolnej stosowano inne aktywne terapie, o niepotwierdzonej skuteczności.
- W przypadku IFD w dawce wysokiej dane dotyczące efektywności klinicznej pochodzą z nierandomizowanych badań fazy II bez grupy kontrolnej, zatem dla tego leku w ogóle nie ma danych umożliwiających ocenę porównawczą.
- Część badań przeprowadzono w populacji mieszanej pod względem wcześniejszej chemioterapii (Cerny 1999, Nielsen 2000). We wspomnianych pracach nie raportowano osobnych wyników analizy bezpieczeństwa dla pacjentów po uprzedniej chemioterapii, a jedynie wyniki łączne.
- W odnalezionych badaniach analizę bezpieczeństwa prezentowano w odmienny sposób - w części badań raportowano odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi, w części odsetek cykli, podczas których obserwowano AE.”

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Wyniki analizy klinicznej dla pazopanibu na podstawie badania PALETTE

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy skuteczności dla PZB vs BSC na podstawie badania PALETTE

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności dla porównania PZB vs BSC na podstawie badania PALETTE

Punkt końcowy/ Podgrupa	n/N (%)				HR (95% CI)	p
	N	PZB Mediana [95% CI]	N	BSC Mediana [95% CI]		
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)						
PFS ogółem	246	4,6 [3,7; 4,8]	123	1,6 [0,9; 1,8]	0,31 [0,24; 0,40]	<0,0001
LMS	109	20,1 [13,3; 23,1]	49	8,1 [7,6; 9,3]	0,37 [0,23; 0,60]	<0,001
SVS	25	17,9 [8,9; 27,1]	13	4,1 [3,7; 8,9]	0,43 [0,19; 0,98]	0,005
Inne MTM	112	20,1 [13,0; 27,1]	61	4,3 [4,0; 7,9]	0,39 [0,25; 0,60]	<0,001
Liczba wcześniejszych linii leczenia w chorobie rozsiaanej 0-1	bd	24,7 [19,6; 27,4]	bd	7,6 [4,3; 9,1]	0,31 [0,19; 0,50]	<0,001
Liczba wcześniejszych linii leczenia w chorobie rozsiaanej ≥2	bd	18,9 [11,9; 20,1]	bd	6,1 [4,3; 8,1]	0,39 [0,26; 0,57]	<0,001
Przeżycie całkowite (OS)						
OS [mies.] (interim analysis)	246	11,9 [10,4; 14,7]	123	10,4 [8,1; 12,7]	0,83 [0,62; 1,09]	0,18
OS [mies.] (final analysis)	246	12,5 [10,6; 14,8]	123	10,7 [8,7; 12,8]	0,86 [0,67; 1,11]	0,2514
Utrzymanie odpowiedzi na leczenie						
Czas do odpowiedzi [tyg.] – wg niezależnego radiologa	14	8,4 [4,7; 19,1]	0	ND	ND	ND
Czas do odpowiedzi [tyg.] – wg badacza	23	8,1 [4,6; 11,7]	0	ND	ND	ND
Czas trwania odpowiedzi [tyg.] - wg niezależnego radiologa	14	38,9 [16,7; 40,0]	0	ND	ND	ND
Czas trwania odpowiedzi [tyg.] - wg badacza	23	32,1 [22,6; 44,0]	0	ND	ND	ND

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla porównania PZB vs BSC na podstawie badania PALETTE

Punkt końcowy	PZB n/N (%)	BSC n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	p
PD*	168/246 (68)	106/123 (86)	0,79 [0,71; 0,89]	-	5,59 [3,80; 10,57]	bd
Zgon ogółem*	137/246 (56)	78/123 (63)	0,88 [0,74; 1,05]	-0,08 [-0,18; 0,03]	NS	bd
Odpowiedź na leczenie wg niezależnego radiologa**						
CR	0/246 (0)	0/123(0)	0 vs 0	0 vs 0	ND	ND
PR	14/246 (6)	0/123 (0)	14,56 [0,88; 242,04]	0,06 [0,03; 0,09]	18 [12, 40]	bd
ORR	14/246 (9)	0/123 (0)	14,56 [0,88; 242,04]	0,06 [0,03; 0,09]	18 [12, 40]	bd
SD	164/246 (67)	47/123 (38)	1,74 [1,37; 2,22]	0,28 [0,18; 0,39]	4 [3, 6]	bd
PD	57/246 (23)	70/123 (57)	0,41 [0,31; 0,54]	-0,34 [-0,44; -0,24]	3 [3, 5]	bd
Odpowiedź na leczenie wg badacza**						
CR	0/246 (0)	0/123(0)	0 vs 0	0 vs 0	ND	ND
PR	23/246 (9)	0/123 (0)	23,60 [1,45; 385,24]	0,09 [0,05; 0,13]	11 [8, 19]	bd
ORR	23/246 (9)	0/123 (0)	23,60 [1,45; 385,24]	0,09 [0,05; 0,13]	11 [8, 19]	bd
SD	138/246 (56)	36/123 (29)	1,92 [1,43; 2,58]	0,27 [0,17; 0,37]	4 [3, 6]	bd
PD	70/246 (28)	83/123 (67)	0,42 [0,33; 0,53]	-0,39 [-0,49; -0,29]	3 [3, 4]	bd

*progresja choroby oceniana w momencie zamknięcia zbierania danych, z medianą okresu obserwacji wynoszącą 14,9 mies. (PZB)

** najlepsza odpowiedź pacjenta na leczenie (ang. *best overall response*) w trakcie całego badania

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla porównania PZB vs BSC na podstawie badania PALETTE w odniesieniu do jakości życia.

Okres obserwacji	PZB vs BSC: MD [95% CI]				
	Ogólna ocena stanu zdrowia	Występowanie biegunki	Utrata apetytu	Nudności / wymioty	Zmęczenie
Baseline	1,4 [-3,7; 6,4]	1,9 [-2,1; 5,8]	0,1 [-6,1; 6,3]	-0,2 [-3,2; 2,8]	-1,0 [-6,6; 4,7]
4 tyg.	-3,8 [-9; 1,3]	19,0 [12,4; 25,6]	15,3 [7,9; 22,6]	8,3 [3,8; 12,8]	10,1 [3,9; 16,2]
8 tyg.	-2,3 [-8,3; 3,7]	26,4 [18,3; 34,6]	17,1 [7,9; 26,3]	11,0 [5,1; 16,8]	7,6 [1; 14,3]
12 tyg.	-1,6 [-8,4; 5,1]	20,9 [10,4; 31,5]	13,2 [3,3; 23,2]	12,3 [5,8; 18,9]	4,5 [-3,3; 12,4]
Łącznie	p = 0,291	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p = 0,012

U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano całkowitej odpowiedzi na leczenie. Częściową odpowiedź raportowano jedynie u pacjentów otrzymujących PZB zarówno w ocenie badacza (9% pacjentów), jak również w ocenie niezależnego radiologa (6% pacjentów). Mediana czasu potrzebnego do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła od 8,1 do 8,4 tyg. i utrzymywała się przez 32,1 do 38,9 tyg (odpowiednio wg radiologa i badacza).

Istotną statystycznie przewagę PZB nad PLC na podstawie badania PALETTE wykazano dla następujących punktów końcowych:

- mediana PFS dla populacji ogólnej HR=0,31 [0,24; 0,40], p<0,0001 oraz dla wszystkich analizowanych subpopulacji,
- mniejszy odsetek pacjentów, u których doszło do progresji choroby w momencie zakończenia zbierania danych RR=0,79 [0,71; 0,89], NNT=5,59 [3,80; 10,57];
- częściowa oraz łączna odpowiedź na leczenie RR=14,56 [0,88; 242,04], RD=0,06 [0,03; 0,09], NNT=18 [12, 40] wg niezależnego radiologa oraz RR=23,60 [1,45; 385,24], RD=0,09 [0,05; 0,13], NNT=11 [8, 19] wg badacza;
- stabilizacja choroby RR=1,74 [1,37; 2,22], RD=0,28 [0,18; 0,39], NNT=4 [3, 6] wg niezależnego radiologa oraz RR=1,92 [1,43; 2,58], RD=0,27 [0,17; 0,37], NNT=4 [3, 6] wg badacza;
- progresja choroby RR=0,41 [0,31; 0,54], RD=-0,34 [-0,44; -0,24], NNT=3 [3, 5] wg niezależnego radiologa oraz RR=0,42 [0,33; 0,53], RD=-0,39 [-0,49; -0,29], NNT=3 [3, 4] wg badacza,
- pogorszenia jakości życia w domenach związanych z oceną efektów ubocznych terapii (biegunka, utrata apetytu, nudności i wymioty oraz zmęczenie).

Brak istotnej statystycznie różnicy w porównaniu PZB vs PLC na podstawie badania PALETTE wykazano dla następujących punktów końcowych:

- przeżycia całkowitego (OS) zarówno w ramach *interim analysis*, jak również *final analysis*,
- liczby zgonów ogółem,
- pogorszenia jakości życia w domenie ogólnej oceny stanu zdrowia.

Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla porównania pazopanibu z trabektedyną

Z powodu znacznej heterogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz brak jednorodnej grupy referencyjnej poniżej przedstawiono zestawienie wyników z analizy wnioskodawcy dla poszczególnych punktów końcowych dla porównania PZB vs TRB. Poniższe wyniki zestawienia należy interpretować z dużą ostrożnością.

Wnioskodawca zaznaczył, iż wnioskowanie na temat przewagi jednej z porównywanych interwencji na podstawie wyników parametrów RR lub HR jest „obarczone błędem wynikającym z różnic w efektach osiągniętych w grupach kontrolnych obu badań”.

Poniższe wyniki analizy skuteczności przedstawionej przez wnioskodawcę dla PZB oraz TRBq3wk wskazują, iż:

- w odniesieniu do **wpływu terapii na progresję oraz przeżycie**:
 - mediana PFS osiągnięta przez pacjentów leczonych PZB wynosiła 4,6 [3,7; 4,8] mies. natomiast w przypadku TRBq3wk 3,3 [2,1; 4,6] mies.,
 - mediana OS osiągnięta przez pacjentów leczonych PZB wynosiła 12,5 [10,6; 14,8] mies., natomiast w przypadku TRBq3wk 13,8 [12,5; 17,9] mies.,
 - odsetek pacjentów z progresją choroby w momencie końcowej analizy wyników wynosił 68% w grupie PZB oraz 76% w grupie TRBq3wk, (wnioskodawca zaznaczył, iż „ze względu na brak danych odnośnie długości okresu obserwacji interpretacja uzyskanych wyników jest utrudniona”).
- w odniesieniu do najlepszej **odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST**, w ocenie niezależnego radiologa:

- u żadnego pacjenta zarówno w grupie PZB, jak również TRBq3wk nie obserwowano całkowitej remisji choroby,
- częściową remisję raportowano u 6% leczonych PZB oraz 5% leczonych TRBq3wk,
- stabilizację choroby stwierdzono u 68% leczonych PZB oraz 48% leczonych TRBq3wk,
- progresję choroby obserwowano u 23% w grupie PZB oraz 38% w grupie TRBq3wk.

Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla porównania pazopanibu z gemcytabiną z/bez docetakselu oraz w porównaniu do ifosfamid.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie porównawcze wyników dotyczących skuteczności raportowanej dla PZB oraz komparatorów na podstawie badań RCT (wnioskodawca zaznaczył, iż populacja porównania jest zróżnicowana w zakresie typu histologicznego).

Tabela 17. Porównawcze zestawienie wyników dotyczących skuteczności raportowej dla PZB oraz komparatorów na podstawie badań RCT (na podstawie Tabeli nr 39 AKL wnioskodawcy nadesłanej w uzupełnieniu).

Punkt końcowy	Porównanie	Wyniki w grupie badanej	Wyniki w grupie kontrolnej	Wyniki analizy porównawczej	
				Parametr [95%CI]	p
Wpływ terapii na progresję oraz przeżycie					
Mediana PFS [mies.]	PZB vs BSC	4,6 [3,7; 4,8]	1,6 [0,9; 1,8]	HR = 0,31 [0,24; 0,40]	<0,0001
	IFD-SD: 1x5 vs 3x3g	bd	bd	bd	bd
	GEM + DCL vs GEM	6,2 [bd]	3,0 [bd]	bd; p = 0,98	bd
Mediana TTP [mies.]	PZB vs BSC	x	x	x	
	IFD-SD: 1x5 vs 3x3g	1,5 (bd)	3,5 (bd)	bd	bd
	GEM + DCL vs GEM	bd	bd	bd	bd
Mediana OS [mies.]	PZB vs BSC	12,5 [10,6; 14,8]	10,7 [8,7; 12,8]	HR = 0,86 [0,67; 1,11]	0,2514
	IFD-SD: 1x5 vs 3x3g	11,5 (bd)	9,0 (bd)	bd	0,43
	GEM + DCL vs GEM	17,9 (bd)	11,5 (bd)	bd	bd
PD ^a [% pacjentów]	PZB vs BSC	168/246 (68)	106/123 (86)	RR = 0,79 [0,71; 0,89]	bd
	IFD-SD: 1x5 vs 3x3g	29/36 (81)	25/40 (63)	RR = 1,29 [0,97; 1,72]	bd
	GEM + DCL vs GEM	39/73 (53)	39/49 (80)	RR = 0,67 [0,52; 0,87]	bd
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST w niezależnej ocenie radiologa					
CR [% pacjentów]	PZB vs BSC	0/246 (0)	0/123(0)	0 vs 0	nd
	IFD-SD: 1x5 vs 3x3g	1/36 (3)	1/40 (3)	1,11 [0,07; 17,12]	bd
	GEM + DCL vs GEM	2/73 (3)	0/49 (0)	RR = 3,38 [0,17; 68,89]	bd
PR [% pacjentów]	PZB vs BSC	14/246 (6)	0/123 (0)	RR = 14,56 [0,88; 242,04b]	bd
	IFD-SD: 1x5 vs 3x3g	1/36 (3)	2/40 (5)	RR = 0,56 [0,05; 5,87]	bd
	GEM + DCL vs GEM	10/73 (14)	4/49 (8)	RR = 1,68 [0,56; 5,05]	bd
ORR: CR + PR [% pacjentów]	PZB vs BSC	14/246 (6)	0/123 (0)	RR = 14,56 [0,88; 242,04] ^b	bd
	IFD-SD: 1x5 vs 3x3g	2/36 (6)	3/40 (8)	RR = 0,74 [0,13; 4,18]	bd
	GEM + DCL vs GEM	12/73 (16)	4/49 (8)	RR = 2,01 [0,69; 5,88]	bd
SD [% pacjentów]	PZB vs BSC	164/246 (67)	47/123 (38)	RR = 1,74 [1,37; 2,22]	bd
	IFD-SD: 1x5 vs 3x3g	10/36 (28) ^d	20/40 (50) ^d	RR = 0,56 [0,30; 1,02]	bd
	GEM + DCL vs GEM	11/73 (15) ^c	9/49 (18) ^c	RR = 0,82 [0,37; 1,83]	bd
PD [% pacjentów]	PZB vs BSC	57/246 (23)	70/123 (57)	RR = 0,41 [0,31; 0,54]	bd
	IFD-SD: 1x5 vs 3x3g	23/36 (64)	14/40 (35)	RR = 1,83 [1,12; 2,98]	bd
	GEM + DCL vs GEM	18/73 (25)	18/49 (37)	RR = 0,67 [0,39; 1,16]	bd

a) dotyczy progresji choroby w całym okresie obserwacji

b) wynik istotny statystycznie dla NNT

c) choroba stabilna przez ≥ 24 tyg.

d) choroba stabilna przez > 6 tyg.

Z powodu znacznej heterogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy, brak jednorodnej grupy referencyjnej oraz niskiej jakości badań poniżej przedstawiono zestawienie wyników z

analizy wnioskodawcy dla poszczególnych punktów końcowych dla porównania PZB vs GEM+DCL oraz IFD-SD. Poniższe wyniki zestawienia należy interpretować z dużą ostrożnością.

Na podstawie wyników przedstawionych w tabeli powyżej wnioskodawca przedstawił następujące podsumowanie:

- **PZB wykazuje przewagę nad BSC w odniesieniu do:**
 - przeżycia wolnego od progresji choroby,
 - prawdopodobieństwa uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby,
 - ryzyka progresji choroby.
- **GEM +DCL wykazuje przewagę nad GEM w odniesieniu do:**
 - przeżycia wolnego od progresji choroby,
 - przeżycia całkowitego.
- **IFD SD 3 x 3 g wykazuje przewagę nad IFD SD 1 x 5g w odniesieniu do:**
 - prawdopodobieństwa stabilizacji choroby,
 - ryzyka progresji choroby.

W odniesieniu do wpływu terapii na przeżycie i progresję choroby, efekty terapeutyczne osiągnięte w poszczególnych ramionach z aktywną terapią wynosiły odpowiednio dla:

- **mediany PFS:** 4,6 mies. dla PZB, 6,2 mies. dla GEM + DCL, 3,0 dla GEM,
- **mediany TTP:** 1,5 mies. dla IFD-SD 1 x 5 g, 3,5 mies. dla IFD-SD 3 x 3 g,
- **mediany OS:** 12,5 mies. dla PZB, 17,5 mies. dla GEM + DCL, 11,5 mies. dla GEM oraz IFD-SD w dawce 1 x 5 g, 9,0 mies. dla IFD-SD w dawce 3 x 3 g.

W odniesieniu do odpowiedzi na leczenie, efekty terapeutyczne osiągnięte w poszczególnych ramionach z aktywną terapią wynosiły odpowiednio dla:

- **odpowiedzi częściowej oraz całkowitej (ORR):** 6% dla PZB oraz IFD-SD 1 x 5 g, 16% dla GEM + DCL, 8% dla GEM oraz IFD-SD 3 x 3 g,
- **choroby stabilnej:** 66% dla PZB, 50% dla IFD-SD w dawce 3 x 3 g, 28% dla IFD-SD w dawce 1 x 5 g oraz 18% i 15% odpowiednio dla GEM oraz GEM + DCL,
- **progresji choroby:** 23% dla PZB, 25% dla GEM + DCL, 37% dla GEM oraz 64% i 35% dla IFD-SD w dawkach odpowiednio 1 x 5 g oraz 3 x 3 g.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla monotypu histologicznego mięsaka gładkokomórkowego dostępnych w badaniach *PALETTE*, *Maki 2007* oraz *Pautier 2012*.

Tabela 18. Porównawcze zestawienie wyników dotyczących skuteczności raportowej dla PZB oraz komparatorów na podstawie badań RCT (na podstawie Tabeli nr 40 w AKL wnioskodawcy nadesłanej w uzupełnieniu).

Punkt końcowy	PZB vs BSC	GEM+DCL vs GEM	
	PALETTE	Maki 2007	Pautier 2012
Wpływ terapii na progresję oraz przeżycie: mediana [mies.]			
PFS	20,1 [13,3; 23,1] vs 8,1 [7,6; 9,3]	bd	U-LMS: 4,7 vs 5,5; / NU-LMS: 3,4 vs 6,3
	HR = 0,37 [0,23; 0,60]		HR = bd
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST: odsetek pacjentów [%]			
CR	0/109 (0) vs 0/49 (0)	0/29 (0) vs 0/9 (0)	0/40 (0) vs 1/43 (2)
	RR = ND	RR = ND	RR = 0,36 [0,01; 8,54]
PD	57/246 (23) vs 70/123 (57)	8/29 (28) vs 1/9 (11)	13/40 (33) vs 15/43 (35)
	RR = 0,78 [0,66; 0,93]	RR = 2,48 [0,36; 17,27]	RR = 0,93 [0,51; 1,71]

Powyższe wyniki wskazują, iż PFS było najdłuższe dla PZB i wynosiło 20,1 miesiąca. W grupach GEM + DCL oraz GEM mediana PFS wynosiła odpowiednio: 3,4/4,7 oraz 5,5/6,3 mies. (w zależności od lokalizacji guza: odpowiednio maciczna/pozamaciczna). W grupach PZB oraz GEM + DCL żaden pacjent nie osiągnął całkowitej remisji, w grupie GEM odpowiedź całkowita wystąpiła u jednego chorego. Odnośnie progresji choroby jedynie dla PZB wystąpiła istotnie statystyczna różnica w porównaniu do grupy kontrolnej (RR=0,78 [0,66; 0,93]).

Wyniki analizy klinicznej na podstawie badań bez randomizacji dla PZB oraz TRB

W analizie wnioskodawcy zestawiono wyniki badań II fazy dotyczących skuteczności PZB oraz TRB.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dla porównania PZB vs TRB na podstawie badań bez randomizacji (na podstawie tabeli 37 AKL wnioskodawcy)

Badanie	Odpowiedź na leczenie: n/N (%)						Mediana PFS w mies.	PFR: n/N (%)		Mediana a TTP w mies.	Mediana OS w mies.
	Kryteria	CR	PR	ORR	SD	PD		3 mies.	6 mies.		
Pazopanib											
Steijffer 2009	RECIST	0/142 (0)	9/142 (6)	9/142 (6)	49/142 (36)	70/142 (51)	bd (2,6-5,4)	57/138 (41)	bd	bd	bd [6,6-11,8]
Trabectedyna											
Garcia - Carbonero 2004	WHO	1/36 (3)	2/36 (6)	3/36 (8)	bd	bd	bd	bd	bd	1,7 [1,3; 4,4]	12,1 [8,1; 26,5]
Le Cesne 2005	WHO/ RECIST	0/99 (0)	8/99 (8)	8/99 (8)	45/99 (40)	39/99 (39)	bd	51/99 (52)	29/99 (29)	3,5 [2,5; 4,1]	9,2 [7,9; 12,3]
Yovine 2004	WHO	0/54 (0)	2/54 (4)	2/54 (4)	4/54 (7)	28/54 (52)	1,9 (0,7; 30,6)	21/54 (39)	13/54 (24)	bd	12,8 [0,7; 33,8]

Wyniki przedstawione przez wnioskodawcę wskazują, iż:

- **PFS:** w grupie PZB wynosił od 2,6 do 5,4 miesiący, a w grupie TRBq3wk wahał się w granicach 0,7-30,6 miesiący (mediana 1,9),
- **PFR:** odsetek pacjentów z 3-mies. PFR wynosił odpowiednio 41% dla PZB oraz 39-52% dla TRBq3wk,
- **OS:** w grupie PZB wahało się od 6,6-11,8 miesiący, podczas gdy w grupie TRBq3wk mediana przeżycia całkowitego wynosiła od 9,2 do 12,8 miesiący.

Żaden z pacjentów stosujących PZB nie osiągnął całkowitej odpowiedzi na leczenie, natomiast odpowiedź częściową raportowano u 6% pacjentów. Z kolei w grupie pacjentów leczonych TRBq3wk zaraportowano jedną całkowitą remisję, natomiast częstość raportowania remisji częściowej wahała się od 4% do 8%. Stabilizację choroby stwierdzano u 36% pacjentów leczonych PZB oraz 7-40% otrzymujących TRBq3wk. Progresa choroby miała miejsce u 51% pacjentów leczonych PZB oraz 39–52% leczonych TRBq3wk.

Wyniki analizy klinicznej na podstawie badań bez randomizacji dla PZB oraz IFD-HD

W analizie wnioskodawcy przedstawiono zestawienie wyników dla porównania PZB oraz ifosfamid w wysokiej dawce na podstawie odnalezionych badań nRCT II fazy.

W badaniach dla **IFD-HD** nie raportowano danych dla odsetka pacjentów bez progresji choroby oraz PFS.

- Medianę przeżycia całkowitego raportowano w czterech pracach i wynosiła ona od 13 do 20 mies. (brak danych dla PZB),
- Czas do progresji oceniany w jednej pracy wynosił 3,7 mies (brak danych dla PZB),
- Korzystając z kryteriów WHO stwierdzono, że odpowiedź całkowitą uzyskiwało średnio 2% chorych, częściową 28%, chorobę stabilną 26%, natomiast do progresji dochodziło u 35% (dane dla PZB wg kryteriów RECIST).

W analizie wnioskodawcy przedstawiono także wyniki w podziale na podgrupy wyodrębnione z uwagi na podtyp histologiczny (patrz aneks AKL).

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki odnoszące się do bezpieczeństwa dla pazopanibu na podstawie badania PALETTE

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy odnośnie bezpieczeństwa.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania PZB vs BSC na podstawie badania PALETTE

Punkt końcowy	PZB n/N (%)	BSC n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
AEs ogółem	237/239 (99)	110/123 (89)	1,11 [1,04; 1,18]	0,10 [0,04; 0,15]	11 [7; 24]
AEs wymagające przerwania terapii	37/239 (15)	3/123 (2)	6,35 [2,00; 20,17]	0,13 [0,08; 0,18]	8 [6; 13]
SAEs ogółem	99/239 (41)	29/123 (24)	1,76 [1,24; 2,50]	0,18 [0,08; 0,28]	6 [4; 13]
SAEs zakończone zgonem	8/239 (3)	6/123 (5)	0,69 [0,24; 1,93]	-0,02 [-0,06; 0,03]	NS

W grupie PZB istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy BSC raportowano:

- zdarzenia niepożądane ogółem RR=1,11 [1,04; 1,18], RD=0,10 [0,04; 0,15], NNH=11 [7; 24],
- zdarzenia niepożądane związane i niezwiązane z leczeniem wymagające przerwania terapii RR=6,35 [2,00; 20,17], RD=0,13 [0,08; 0,18], NNH=8 [6; 13],
- ciężkie zdarzenia niepożądane RR=1,76 [1,24; 2,50], RD=0,18 [0,08; 0,28], NNH=6 [4; 13].

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem. W grupie PZB wystąpiło 8 zgonów, z których jeden nastąpił na skutek wielonarządowej niewydolności, w opinii badaczy najprawdopodobniej związanej z PZB lub z antybiotykoterapią.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania PZB vs BSC na podstawie badania PALETTE

Punkt końcowy	PZB n/N (%)	BSC n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
Wpływ na układ pokarmowy					
Biegunka st. nasilenia 1-4	138/239 (58)	20/123 (16)	3,55 [2,34; 5,38]	0,41 [0,32; 0,51]	2,41 [1,98; 3,08]
Biegunka st. nasilenia 3-4	11/239 (5)	1/123 (1)	5,66 [0,74; 43,34]	0,04 [0,01; 0,07]	26,39 [14,53; 143,88]
Bóle żołądkowo-jelitowe	55/239 (23)	11/123 (9)	2,57 [1,40; 4,73]	0,14 [0,07; 0,21]	7,11 [4,67; 14,87]
Nudności st. nasilenia 1-4	129/239 (54)	34/123 (28)	1,95 [1,43; 2,66]	0,26 [0,16; 0,36]	3,80 [2,74; 6,17]
Nudności st. nasilenia 3-4	8/239 (3)	2/123 (2)	2,06 [0,44; 9,55]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS
Wymioty st. nasilenia 1-4	80/239 (33)	14/123 (11)	2,94 [1,74; 4,97]	0,22 [0,14; 0,30]	4,53 [3,30; 7,20]
Wymioty st. nasilenia 3-4	8/239 (3)	1/123 (1)	4,12 [0,52; 32,54]	0,03 [-0,002; 0,05]	NS
Zapalenie jamy ustnej	27/239 (11)	4/123 (3)	3,47 [1,24; 9,70]	0,08 [0,03; 0,13]	12,43 [7,61; 33,87]
Zaparcia	38/239 (16)	21/123 (17)	0,93 [0,57; 1,51]	-0,01 [-0,09; 0,07]	NS
Wpływ na układ nerwowy					
Anoreksja st. nasilenia 1-4	95/239 (40)	24/123 (20)	2,04 [1,38; 3,01]	0,20 [0,11; 0,30]	4,94 [3,38; 9,19]
Anoreksja st. nasilenia 3-4	14/239 (6)	0/123 (0)	14,98 [0,90; 249,08]	0,06 [0,03; 0,09]	17,07 [11,02; 37,83]
Ból głowy	56/239 (23)	10/123 (8)	2,88 [1,52; 5,45]	0,15 [0,08; 0,23]	6,54 [4,44; 12,38]
Zab. smaku st. nasilenia 1-4	64/239 (27)	5/123 (4)	6,59 [2,72; 15,94]	0,23 [0,16; 0,29]	4,40 [3,41; 6,21]
Zab. smaku st. nasilenia 3-4	0/239 (0)	0/123 (0)	0 vs 0	0 vs 0	ND
Zawroty głowy	27/239 (11)	5/123 (4)	2,78 [1,10; 7,04]	0,07 [0,02; 0,13]	13,83 [7,97; 52,26]
Wpływ na układ krążenia					
Incydent zakrzepowo-zatorowy	13/239 (5)	3/123 (2)	2,23 [0,65; 7,68]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS
Nadciśn. tętnicze st. nasilenia 1-4	99/239 (41)	8/123 (7)	6,37 [3,20; 12,66]	0,35 [0,27; 0,43]	2,86 [2,35; 3,66]
Nadciśn. tętnicze st. nasilenia 3-4	16/239 (7)	4/123 (3)	2,06 [0,70; 6,02]	0,03 [-0,01; 0,08]	NS
Objawowy spadek LVEF	3/239 (1)	0/123 (0)	3,62 [0,19; 69,46]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
Spadek LVEF	16/239 (7)	3/123 (2)	2,74 [0,82; 9,24]	0,04 [0,001; 0,08]	23,50 [11,85; 1321,92]
Wpływ na układ oddechowy					
Duszność	48/239 (20)	21/123 (17)	1,18 [0,74; 1,87]	0,03 [-0,05; 0,11]	NS
Kaszel	41/239 (17)	15/123 (12)	1,41 [0,81; 2,44]	0,05 [-0,03; 0,12]	NS
Odma opłucnowa	8/239 (3)	1/123 (<1)	4,12 [0,52; 32,54]	0,03 [-0,002; 0,05]	NS
Wpływ na skórę i włosy					
Choroby skóry	27/239 (11)	1/123 (1)	13,90 [1,91; 101,05]	0,10 [0,06; 0,15]	9,54 [6,76; 16,21]
Hipopigmentacja skóry	27/239 (11)	0/123 (0)	28,42 [1,75; 461,95]	0,11 [0,07; 0,16]	8,85 [6,46; 14,05]
Hipopigmentacja włosów st.1-4	92/239 (38)	3/123 (2)	15,78 [5,10; 48,81]	0,36 [0,29; 0,43]	2,77 [2,34; 3,41]
Hipopigmentacja włosów st.3-4	0/239 (0)	0/123 (0)	0 vs 0	0 vs 0	ND
Łysienie	28/239 (12)	1/123 (1)	14,41 [1,98; 104,66]	0,11 [0,07; 0,15]	9,17 [6,55; 15,32]
Wysypka rumieniowata	26/239 (11)	1/123 (<1)	13,33 [1,83; 97,04]	0,10 [0,06; 0,14]	9,98 [7,01; 17,30]
Wysypka lub złuszczenie się naskórka st.1-4	43/239 (18)	13/123 (11)	1,70 [0,95; 3,04]	0,07 [0,001; 0,15]	13,47 [6,79; 791,91]
Wysypka lub złuszczenie się naskórka st.3-4	1/239 (<1)	0/123 (0)	1,55 [0,06; 37,77]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS
Wpływ na układ mięśniowo-szkieletowy					
Ból mięśniowo-szkieletowy	56/239 (23)	24/123 (20)	1,20 [0,78; 1,84]	0,04 [-0,05; 0,13]	NS
Ból mięśniowy	56/239 (23)	11/123 (9)	2,62 [1,43; 4,82]	0,14 [0,07; 0,22]	6,90 [4,58; 14,04]
Wpływ ogólnoustrojowy					
Ból pochodzenia nowotworowego	70/239 (29)	26/123 (21)	1,39 [0,93; 2,05]	0,08 [-0,01; 0,17]	NS
Ból w klatce piersiowej	25/239 (10)	7/123 (6)	1,84 [0,82; 4,13]	0,05 [-0,01; 0,10]	NS
Gorączka	25/239 (10)	12/123 (10)	1,07 [0,56; 2,06]	0,01 [-0,06; 0,07]	NS
Nieprawidłowe wyniki badań laryngologicznych	29/239 (12)	3/123 (2)	4,97 [1,55; 16,01]	0,10 [0,05; 0,15]	10,31 [6,83; 21,10]
Obrzęk obwodowy	33/239 (14)	11/123 (9)	1,54 [0,81; 2,95]	0,05 [-0,02; 0,12]	NS
Utrata masy ciała st. 1-4	115/239 (48)	25/123 (16)	2,37 [1,63; 3,44]	0,28 [0,18; 0,37]	3,60 [2,68; 5,47]
Utrata masy ciała st. 3-4	0/239 (0)	0/123 (0)	0 vs 0	0 vs 0	ND

Zapalenie śluzówek st. 1-4	29/239 (12)	4/123 (3)	3,73 [1,34; 10,37]	0,09 [0,04; 0,14]	11,26 [7,11; 27,11]
Zapalenie śluzówek st. 3-4	3/239 (1)	0/123 (0)	3,62 [0,19; 69,46]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
Zmęczenie st. 1-4	155/239 (65)	60/123 (49)	1,33 [1,08; 1,63]	0,16 [0,05; 0,27]	6,22 [3,73; 18,64]
Zmęczenie st. 3-4	31/239 (13)	7/123 (6)	2,28 [1,03; 5,03]	0,07 [0,01; 0,13]	13,74 [7,58; 72,91]
Wpływ na parametry biochemiczne					
Wzrost poziomu ALT	23/239 (10)	4/123 (3)	2,96 [1,05; 8,37]	0,06 [0,01; 0,11]	15,70 [8,89; 67,01]
Wzrost poziomu AST	19/239 (8)	2/123 (2)	4,89 [1,16; 20,65]	0,06 [0,02; 0,10]	15,81 [9,60; 44,84]
Wzrost poziomu GGT	30/239 (13)	13/123 (11)	1,19 [0,64; 2,19]	0,02 [-0,05; 0,09]	NS
Wzrost poziomu bilirubiny	4/239 (2)	2/123 (2)	1,03 [0,19; 5,54]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS

Istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla PZB w porównaniu z BSC wykazano dla następujących punktów końcowych:

- biegunka stopień nasilenia 1-4: RR=3,55 [2,34; 5,38], RD=0,41 [0,32; 0,51], NNH=2,41 [1,98; 3,08];
- biegunka stopień nasilenia 3-4: RD=0,04 [0,01; 0,07], NNH=2,41 [1,98; 3,08];
- bóle żołądkowo-jelitowe: RR=2,57 [1,40; 4,73], RD=0,14 [0,07; 0,21], NNH=7,11 [4,67; 14,87];
- nudności st. nasilenia 1-4: RR=1,95 [1,43; 2,66], RD=0,26 [0,16; 0,36], NNH=3,80 [2,74; 6,17];
- wymioty st. nasilenia 1-4: RR=2,94 [1,74; 4,97], RD=0,22 [0,14; 0,30], NNH=4,53 [3,30; 7,20];
- zapalenie jamy ustnej: RR=3,47 [1,24; 9,70], RD=0,08 [0,03; 0,13], NNH=12,43 [7,61; 33,87];
- anoreksja st. nasilenia 1-4: RR=2,04 [1,38; 3,01], RD=0,20 [0,11; 0,30], NNH=4,94 [3,38; 9,19];
- anoreksja st. nasilenia 3-4: RD=0,06 [0,03; 0,09], NNH=17,07 [11,02; 37,83];
- ból głowy: RR=2,88 [1,52; 5,45], RD=0,15 [0,08; 0,23], NNH=6,54 [4,44; 12,38];
- zaburzenia smaku st. nasilenia 1-4: RR=6,59 [2,72; 15,94], RD=0,23 [0,16; 0,29], NNH=4,40 [3,41; 6,21];
- zawroty głowy: RR=2,78 [1,10; 7,04], RD=0,07 [0,02; 0,13], NNH=13,83 [7,97; 52,26];
- nadciśnienie tętnicze st. nasilenia 1-4: RR=6,37 [3,20; 12,66], RD=0,35 [0,27; 0,43], NNH=2,86 [2,35; 3,66];
- spadek LVEF: RR=2,74 [0,82; 9,24], RD=0,04 [0,001; 0,08], NNH=23,50 [11,85; 1321,92];
- choroby skóry: RR=13,90 [1,91; 101,05], RD=0,10 [0,06; 0,15], NNH=9,54 [6,76; 16,21];
- hipopigmentacja skóry: RR=28,42 [1,75; 461,95], RD=0,11 [0,07; 0,16], NNH=8,85 [6,46; 14,05];
- hipopigmentacja włosów st. 1-4: RR=15,78 [5,10; 48,81], RD=0,36 [0,29; 0,43], NNH=2,77 [2,34; 3,41];
- łysienie: RR=14,41 [1,98; 104,66], RD=0,11 [0,07; 0,15], NNH=9,17 [6,55; 15,32];
- wysypka rumieniowata: RR=13,33 [1,83; 97,04], RD=0,10 [0,06; 0,14], NNH=9,98 [7,01; 17,30];
- wysypka lub złuszczenie się naskórka st. 1-4: RD=0,07 [0,001; 0,15], NNH=13,47 [6,79; 791,91];
- ból mięśniowy: RR=2,62 [1,43; 4,82], RD=0,14 [0,07; 0,22], NNH=6,90 [4,58; 14,04];
- nieprawidłowe wyniki badań laryngologicznych: RR=4,97 [1,55; 16,01], RD=0,10 [0,05; 0,15], NNH=10,31 [6,83; 21,10];
- utrata masy ciała st. 1-4: RR=2,37 [1,63; 3,44], RD=0,28 [0,18; 0,37], NNH=3,60 [2,68; 5,47];
- zapalenie śluzówek st. 1-4: RR=3,73 [1,34; 10,37], RD=0,09 [0,04; 0,14], NNH=11,26 [7,11; 27,11];
- zmęczenie st. 1-4: RR=1,33 [1,08; 1,63], RD=0,16 [0,05; 0,27], NNH=6,22 [3,73; 18,64];
- zmęczenie st. 3-4: RR=2,28 [1,03; 5,03], RD=0,07 [0,01; 0,13], NNH=13,74 [7,58; 72,91];
- wzrost poziomu ALT: RR=2,96 [1,05; 8,37], RD=0,06 [0,01; 0,11], NNH=15,70 [8,89; 67,01];
- wzrost poziomu AST: RR=4,89 [1,16; 20,65], RD=0,06 [0,02; 0,10], NNH=15,81 [9,60; 44,84];

Brak istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu PZB vs BSC zidentyfikowano dla następujących punktów końcowych: nudności st. nasilenia 3-4, wymioty st. nasilenia 3-4, zaparcia, zaburzenia smaku st. nasilenia 3-4, incydent zakrzepowo-zatorowy, nadciśnienie tętnicze st. nasilenia 3-4, objawowy spadek LVEF, duszność, kaszel, odma opłucnowa, hipopigmentacja włosów st. 3-4, wysypka lub złuszczenie się naskórka st. 3-4, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pochodzenia nowotworowego, ból w klatce piersiowej, gorączka, obrzęk obwodowy, utrata masy ciała st. 3-4, zapalenie śluzówek st. 3-4, wzrost poziomu GGT, wzrost poziomu bilirubiny.

Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla porównania pazopanibu z trabektedyną na podstawie RCT

Z powodu heterogeniczności badań oraz ograniczeń opisanych przez wnioskodawcę (opis powyżej) porównanie bezpieczeństwa dla PZB oraz TRB oparto na zestawieniu ryzyka obserwowanego w grupach badanych. Wyniki porównania należy interpretować z dużą ostrożnością ze względu na małą wiarygodność porównania.

W przedstawionych przez wnioskodawcę zestawieniach zaznaczono, iż TRBq3wk częściej niż PZB związana jest z występowaniem:

- podwyższonego poziomu ALT (PZB vs BSC: RR=2,96 [1,05; 8,37], NNH=15 [8; 67] dla st. nasilenia 1-4 oraz TRBq3wk vs TRBqwk: RR=4,92 [2,78; 8,70], NNH=2 [2; 3] dla 3 stopnia nasilenia);
- podwyższonego poziomu AST (PZB vs BSC: RR=4,89 [1,16; 20,65], NNH=15 [9; 44] dla st. nasilenia 1-4 oraz TRBq3wk vs TRBqwk: RR=10,25 [3,78; 27,79], NNH=3 [2; 5] dla 3 stopnia nasilenia),
- podwyższonego poziomu bilirubiny (PZB vs BSC: RR=1,03 [0,19; 5,54] NS dla st. nasilenia 1-4 oraz TRBq3wk vs TRBqwk: RR=1,93 [1,06; 3,51], NNH=10 [5; 81] dla 1-2 stopnia nasilenia).

Dodatkowo, należy dodać, iż punktu końcowego podwyższonego poziomu ALT st. 1-2 ryzyko względne dla TRB jest niższe niż dla grupy kontrolnej i wynosi RR=0,73 [0,59; 0,90], NNT=6 [4; 15].

Częściej w grupie TRBq3wk niż PZB obserwowano występowanie (wnioskodawca zaznaczył, iż „w badaniu dla TRB raportowano wyłącznie AEs związane z leczeniem, a w badaniu dla PZB wszystkie AEs bez względu na ich związek z terapią”):

- bólu głowy (PZB: 23% vs TRB 28%),
- gorączki (10% vs 25%),
- kaszlu (17% vs 18%),
- nudności st. 1-4 (54% vs 75%),
- nudności st. 3-4 (3% vs 5%),
- wymiotów st. 1-4 (33% vs 44%),
- wymiotów st. 3-4 (3% vs 5%),
- zaparc (16% vs 35%),
- zawrotów głowy (11% vs 14%),
- zmęczenia (65% vs 75%).

Częściej w grupie PZB niż TRBq3wk obserwowano występowanie: anoreksji 1-4 st. (40% vs 22%), anoreksji 3-4 st. (6% vs <1%), biegunki 1-4 st. (58% vs 24%), biegunki 3-4 st. (5% vs <1%), duszności (20% vs 17%) oraz zmęczenia 3-4 st. (13% vs 8%).

Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla porównania pazopanibu z gemcytabiną z/bez docetakselu oraz z ifosfamidem na podstawie RCT

Z powodu heterogeniczności badań oraz ograniczeń opisanych przez wnioskodawcę (opis powyżej) porównanie bezpieczeństwa dla PZB oraz GEM i IFD oparto na zestawieniu ryzyka obserwowanego w grupach badanych. Z uwagi na znaczne rozbieżności w działaniach niepożądanych raportowanych w poszczególnych badaniach przedstawione przez wnioskodawcę zestawienie porównawcze nie jest kompleksowe, a jedynie pokazuje zdarzenia niepożądane wspólne dla PZB i komparatorów. Wyniki porównania należy interpretować z dużą ostrożnością ze względu na małą wiarygodność porównania.

Wyniki dla zdarzeń niepożądanych wspólnych dla wszystkich ocenianych interwencji:

- dla żadnej nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem grupy kontrolnej w odniesieniu do zdarzeń hematologicznych,
- nieprawidłowy poziom hemoglobiny (częstość występowania w grupie): stopień 3 lub 4: IFD w dawce 3 g/m² x 3d - 20%; IFD w dawce 5 g/m² x 1d (15%), GEM + DCL (7%); SAE: PZB - 3%.
- bóle mięśniowe: PZB vs BSC (RR=2,62 [1,43; 4,82], NNH=6 [4; 14]), GEM+DCL vs GEM RR=4,03 [0,50; 32,43];
- nudności : stopień 1-4: PZB vs BSC: RR= 1,95 [1,43; 2,66], NNH=3 [2;6]; stopień 3-4: IFD w dawce 5 g/m² x 1d vs IFD w dawce 3 g/m² x 3d: RR= 0,48 [0,13; 1,70],
- zmęczenie: stopień 1-4: PZB vs BSC: RR= 1,33 [1,08; 1,63], NNH=6 [3;18]; stopień 3-4: PZB vs BSC: RR= 2,28 [1,03; 5,05], NNH=13 [7;72]; GEM+DCL vs GEM: RR= 2,01 [0,69; 5,88],

Wyniki analizy klinicznej na podstawie badań bez randomizacji dla PZB, TRBq3wk oraz IFD-HD

Tabela 22. Zestawienie wyników dla działań niepożądanych ogółem raportowanych w badaniach nRCT

Punkt końcowy	PZB		TRBq3wk		IFD-HD	
	Liczba badań	Stopień 1-4 (%)	Liczba badań	Stopień 1-4 (%)	Liczba badań	Stopień 1-5 (%)
SAE związane z leczeniem	0	bd	1	13%	-	-
AEs wymagające przerwanie terapii	1	6%	1	3%	2	10%
Zgon związany z leczeniem	0	bd	2	4%	5	1%

W analizowanych badaniach dane na temat ciężkich działań niepożądanych opisano jedynie dla TRB (13%). Zdarzenia niepożądane wymagające przerwania terapii wystąpiły najczęściej dla IFD-HD (10%), następnie PZB (6%) oraz TRB (3%). Zgony związane z leczeniem raportowano dla TRB (4%) oraz IFD-HD (1%).

Dane dla szczegółowych działań niepożądanych opisano w analizach klinicznych wnioskodawcy.

ChPL

Do **bardzo częstych działań niepożądanych** (częściej niż 1/10 pacjentów) zalicza się: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha), zmiana koloru włosów, uczucie zmęczenia, zmniejszenie łaknienia, zaburzenia smaku, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej. Do **częstych działań niepożądanych** (nie częściej niż 1/10 pacjentów) zaliczono: zaburzenia krwi i układu chłonnego (małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedoczynność tarczycy), zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, zawroty głowy, senność, parestezje), uderzenia gorąca, krwawienia z nosa i chrypka, objawy dyspeptyczne, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wiatry, wzdęcie brzucha, zaburzenia czynności wątroby, hiperbilirubinemia, wysypka, łysienie, wybrane zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, bóle i kurcze mięśniowe, białkomocz, osłabienie, zapalenie błon śluzowych, obrzęki, ból w klatce piersiowej, wpływ na wyniki wybranych badań diagnostycznych.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

URPL

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

Zwrócono uwagę na konieczność:

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

Komunikat tej samej treści MHRA.

Źródło: http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4608/original/Votrient-DDL_GSK_FINAL.pdf?1373971223. (data dostępu 26.08.2013 r.), <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con300328.pdf> (data dostępu 26.08.2013 r.)

MHRA

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

FDA

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

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

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

Źródło: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm303649.htm> (data dostępu 26.08.2013 r.)

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Skuteczność kliniczna

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono porównanie bezpośrednie PZB vs BSC oraz pośrednie porównania na zasadzie zestawienia wyników badań dla PZB vs TRB, GEM+/-DCL, IFD-SD oraz IFD HD. Wyniki zestawień należy interpretować z dużą ostrożnością.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją opisane w 16 publikacjach, w tym 1 badanie III fazy PALETTE porównujące pazopanib z BSC i 1 badanie II fazy ET-743-STS-201 porównujące trabektedynę w dawce 1,5 mg/m² q3wk 24-godziny z trabektedyną w dawce 0,58 mg/m² qwk 3-godziny. Dodatkowo w ramach uzupełniającej analizy skuteczności i bezpieczeństwa zakwalifikowano 4 prospektywne, jednoramienne próby kliniczne fazy II opisane w 5 publikacjach. 1 badanie dotyczyło pazopanibu (*Slejfer 2009*), natomiast pozostałe 3 badania dotyczyły trabektedyny w dawce 1,5 mg/m² q3wk 24-godziny (*Garcia-Carbonero 2004, Le Cesne 2004, Yovine 2004*).

Do dodatkowej analizy klinicznej dotyczącej porównania z komparatorami: gemcytabiną z/bez docetakselu oraz ifosfamidem włączono 8 prac: 3 prace RCT porównujące: GEM+DOC vs GEM (2 badania *Maki 2007* oraz *Pautier 2012*) oraz IFD-SD 1x5g vs IFD-SD 3x3g (1 badanie *van Oosterom 2002*) i dodatkowo 5 prac prospektywnych nRCT bez grup kontrolnych dla IFD-HD (5 publikacji: *Cerny 1999, Le Cesne 1995, Nielsen 2000, Palumbo 1997, Patel 1997*).

Głównymi ograniczeniami analizy klinicznej są:

- brak badań bezpośrednio porównujących PZB z komparatorami,
- dane dotyczące efektywności klinicznej dla komparatorów pochodzą z badań fazy II z oraz bez randomizacji,
- konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego na zasadzie zestawienia wyników ze względu na dużą heterogeniczność badań oraz brak wspólnej grupy referencyjnej,
- dane dotyczące jakości życia raportowano wyłącznie w pracy dla PZB, jednakże okres obserwacji dla tego punktu końcowego był zbyt krótki aby zbadać korelację pomiędzy korzyściami ze stosowania leku (np. wydłużenie PFS), a ogólnym samopoczuciem pacjentów.

Wyniki analizy klinicznej dla PZB vs BSC na podstawie badania PALETTE

U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano całkowitej odpowiedzi na leczenie. Częściową odpowiedź raportowano jedynie u pacjentów otrzymujących PZB zarówno w ocenie badacza (9% pacjentów), jak również w ocenie niezależnego radiologa (6% pacjentów). Mediana czasu potrzebnego do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła od 8,1 do 8,4 tyg. i utrzymywała się przez 32,1 do 38,9 tyg (odpowiednio wg radiologa i badacza).

Istotną statystycznie przewagę PZB nad PLC na podstawie badania PALETTE wykazano dla następujących punktów końcowych:

- mediana PFS dla populacji ogólnej HR=0,31 [0,24; 0,40], p<0,0001 oraz dla wszystkich analizowanych subpopulacji,
- mniejszy odsetek pacjentów, u których doszło do progresji choroby w momencie zakończenia zbierania danych RR=0,79 [0,71; 0,89], NNT=5,59 [3,80; 10,57];
- częściowa oraz łączna odpowiedź na leczenie RR=14,56 [0,88; 242,04], RD=0,06 [0,03; 0,09], NNT=18 [12, 40] wg niezależnego radiologa oraz RR=23,60 [1,45; 385,24], RD=0,09 [0,05; 0,13], NNT=11 [8, 19] wg badacza;
- stabilizacja choroby RR=1,74 [1,37; 2,22], RD=0,28 [0,18; 0,39], NNT=4 [3, 6] wg niezależnego radiologa oraz RR=1,92 [1,43; 2,58], RD=0,27 [0,17; 0,37], NNT=4 [3, 6] wg badacza;
- progresja choroby RR=0,41 [0,31; 0,54], RD=-0,34 [-0,44; -0,24], NNT=3 [3, 5] wg niezależnego radiologa oraz RR=0,42 [0,33; 0,53], RD=-0,39 [-0,49; -0,29], NNT=3 [3, 4] wg badacza,
- pogorszenia jakości życia w domenach związanych z oceną efektów ubocznych terapii (biegunka, utrata apetytu, nudności i wymioty oraz zmęczenie).

Brak istotnej statystycznie różnicy w porównaniu PZB vs PLC na podstawie badania PALETTE wykazano dla następujących punktów końcowych:

- przeżycia całkowitego (OS) zarówno w ramach *interim analysis*, jak również *final analysis*,
- liczby zgonów ogółem,
- pogorszenia jakości życia w domenie ogólnej oceny stanu zdrowia.

Z powodu znacznej heterogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz brak jednorodnej grupy referencyjnej poniżej przedstawiono zestawienie wyników z analizy wnioskodawcy dla poszczególnych punktów końcowych dla porównania PZB z komparatorami. Poniższe wyniki zestawienia należy interpretować z dużą ostrożnością.

Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla porównania pazopanibu z trabectedyną

Wyniki analizy skuteczności przedstawionej przez wnioskodawcę dla PZB oraz TRBq3w wskazują, iż:

- w odniesieniu do **wpływu terapii na progresję oraz przeżycie**:
 - mediana PFS osiągnięta przez pacjentów leczonych PZB wynosiła 4,6 [3,7; 4,8] mies. natomiast w przypadku TRBq3wk 3,3 [2,1; 4,6] mies.,
 - mediana OS osiągnięta przez pacjentów leczonych PZB wynosiła 12,5 [10,6; 14,8] mies., natomiast w przypadku TRBq3wk 13,8 [12,5; 17,9] mies.,
 - odsetek pacjentów z progresją choroby w momencie końcowej analizy wyników wynosił 68% w grupie PZB oraz 76% w grupie TRBq3wk, (wnioskodawca zaznaczył, iż „ze względu na brak danych odnośnie długości okresu obserwacji interpretacja uzyskanych wyników jest utrudniona”).
- w odniesieniu do najlepszej **odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST**, w ocenie niezależnego radiologa:
 - u żadnego pacjenta zarówno w grupie PZB, jak również TRBq3wk nie obserwowano całkowitej remisji choroby,
 - częściową remisję raportowano u 6% leczonych PZB oraz 5% leczonych TRBq3wk,
 - stabilizację choroby stwierdzono u 68% leczonych PZB oraz 48% leczonych TRBq3wk,
 - progresję choroby obserwowano u 23% w grupie PZB oraz 38% w grupie TRBq3wk.

Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla porównania pazopanibu z gemcytabiną z/bez docetakselu oraz w porównaniu do ifosfamid.

Wyniki zestawienia wnioskodawcy:

- **PZB wykazuje przewagę nad BSC w odniesieniu do:**
 - przeżycia wolnego od progresji choroby,
 - prawdopodobieństwa uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby,
 - ryzyka progresji choroby.
- **GEM +DCL wykazuje przewagę nad GEM w odniesieniu do:**
 - przeżycia wolnego od progresji choroby,
 - przeżycia całkowitego.
- **IFD-SD 3 x 3 g wykazuje przewagę nad IFD SD 1 x 5g w odniesieniu do:**
 - prawdopodobieństwa stabilizacji choroby,
 - ryzyka progresji choroby.

W odniesieniu do wpływu terapii na przeżycie i progresję choroby, efekty terapeutyczne osiągnięte w poszczególnych ramionach z aktywną terapią wynosiły odpowiednio dla:

- **mediany PFS:** 4,6 mies. dla PZB, 6,2 mies. dla GEM + DCL, 3,0 dla GEM,
- **mediany TTP:** 1,5 mies. dla IFD-SD 1 x 5 g, 3,5 mies. dla IFD-SD 3 x 3 g,
- **mediany OS:** 12,5 mies. dla PZB, 17,5 mies. dla GEM + DCL, 11,5 mies. dla GEM oraz IFD-SD w dawce 1 x 5 g, 9,0 mies. dla IFD-SD w dawce 3 x 3 g.

W odniesieniu do odpowiedzi na leczenie, efekty terapeutyczne osiągnięte w poszczególnych ramionach z aktywną terapią wynosiły odpowiednio dla:

- **odpowiedzi częściowej oraz całkowitej (ORR):** 6% dla PZB oraz IFD-SD 1 x 5 g, 16% dla GEM + DCL, 8% dla GEM oraz IFD-SD 3 x 3 g,
- **choroby stabilnej:** 66% dla PZB, 50% dla IFD-SD w dawce 3 x 3 g, 28% dla IFD-SD w dawce 1 x 5 g oraz 18% i 15% odpowiednio dla GEM oraz GEM + DCL,
- **progresji choroby:** 23% dla PZB, 25% dla GEM + DCL, 37% dla GEM oraz 64% i 35% dla IFD-SD w dawkach odpowiednio 1 x 5 g oraz 3 x 3 g.

Wyniki analizy klinicznej na podstawie badań bez randomizacji dla PZB oraz IFD-HD

W analizie wnioskodawcy przedstawiono zestawienie wyników dla porównania PZB oraz ifosfamid w wysokiej dawce na podstawie odnalezionych badań nRCT II fazy.

W badaniach dla **IFD-HD** nie raportowano danych dla odsetka pacjentów bez progresji choroby oraz PFS.

- Medianę przeżycia całkowitego raportowano w czterech pracach i wynosiła ona od 13 do 20 mies. (brak danych dla PZB),
- Czas do progresji oceniany w jednej pracy wynosił 3,7 mies (brak danych dla PZB),
- Korzystając z kryteriów WHO stwierdzono, że odpowiedź całkowitą uzyskiwało średnio 2% chorych, częściową 28%, chorobę stabilną 26%, natomiast do progresji dochodziło u 35% (dane dla PZB wg kryteriów RECIST).

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie ChPL leku Votrient można stwierdzić, iż do **bardzo częstych działań niepożądanych** (częściej niż 1/10 pacjentów) zalicza się: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha), zmiana koloru włosów, uczucie zmęczenia, zmniejszenie łaknienia, zaburzenia smaku, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej. Do **częstych działań niepożądanych** (nie częściej niż 1/10 pacjentów) zaliczono: zaburzenia krwi i układu chłonnego (małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedoczynność tarczycy), zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, zawroty głowy, senność, parestezje), uderzenia gorąca, krwawienia z nosa i chrypka, objawy dyspeptyczne, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wiatry, wzdęcie brzucha, zaburzenia czynności wątroby, hiperbilirubinemia, wysypka, łysienie, wybrane zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, bóle i kurcze mięśniowe, białkomocz, osłabienie, zapalenie błon śluzowych, obrzęki, ból w klatce piersiowej, wpływ na wyniki wybranych badań diagnostycznych.

W odnalezionym na stronie URPL komunikacie zwrócono uwagę na obserwowane często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) w czasie leczenia pazopanibem nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczące czynności wątroby i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) stwierdzane przypadki niewydolności wątroby, w tym zakończone zgonem. W informacjach dotyczących bezpieczeństwa stosowania pazopanibu odnalezionych na stronie internetowej FDA (kwiecień 2012) powtarzają się ostrzeżenia o hepatotoksycznym działaniu leku, występowaniu zaburzeń czynności serca, incydentach krwotocznych, tętnicznych incydentach zakrzepowych, żylnych powikłaniach zakrzepowo-zatorowych, perforacjach i przetokach w obrębie przewodu pokarmowego, występowaniu zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*) /zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. *Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS*), nadciśnienia.

Wyniki odnoszące się do bezpieczeństwa dla pazopanibu na podstawie badania PALETTE

W grupie PZB istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy BSC raportowano:

- zdarzenia niepożądane ogółem RR=1,11 [1,04; 1,18], RD=0,10 [0,04; 0,15], NNH=11 [7; 24],
- zdarzenia niepożądane związane i niezwiązane z leczeniem wymagające przerwania terapii RR=6,35 [2,00; 20,17], RD=0,13 [0,08; 0,18], NNH=8 [6; 13],
- ciężkie zdarzenia niepożądane RR=1,76 [1,24; 2,50], RD=0,18 [0,08; 0,28], NNH=6 [4; 13].

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem. W grupie PZB wystąpiło 8 zgonów, z których jeden nastąpił na skutek wielonarządowej niewydolności, w opinii badaczy najprawdopodobniej związanej z PZB lub z antybiotykoterapią.

Istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla PZB w porównaniu z BSC wykazano dla następujących punktów końcowych:

- biegunka stopień nasilenia 1-4: RR=3,55 [2,34; 5,38], RD=0,41 [0,32; 0,51], NNH=2,41 [1,98; 3,08];
- biegunka stopień nasilenia 3-4: RD=0,04 [0,01; 0,07], NNH=2,41 [1,98; 3,08];
- bóle żołądkowo-jelitowe: RR=2,57 [1,40; 4,73], RD=0,14 [0,07; 0,21], NNH=7,11 [4,67; 14,87];
- nudności st. nasilenia 1-4: RR=1,95 [1,43; 2,66], RD=0,26 [0,16; 0,36], NNH=3,80 [2,74; 6,17];
- wymioty st. nasilenia 1-4: RR=2,94 [1,74; 4,97], RD=0,22 [0,14; 0,30], NNH=4,53 [3,30; 7,20];
- zapalenie jamy ustnej: RR=3,47 [1,24; 9,70], RD=0,08 [0,03; 0,13], NNH=12,43 [7,61; 33,87];
- anoreksja st. nasilenia 1-4: RR=2,04 [1,38; 3,01], RD=0,20 [0,11; 0,30], NNH=4,94 [3,38; 9,19];
- anoreksja st. nasilenia 3-4: RD=0,06 [0,03; 0,09], NNH=17,07 [11,02; 37,83];
- ból głowy: RR=2,88 [1,52; 5,45], RD=0,15 [0,08; 0,23], NNH=6,54 [4,44; 12,38];
- zaburzenia smaku st. nasilenia 1-4: RR=6,59 [2,72; 15,94], RD=0,23 [0,16; 0,29], NNH=4,40 [3,41; 6,21];
- zawroty głowy: RR=2,78 [1,10; 7,04], RD=0,07 [0,02; 0,13], NNH=13,83 [7,97; 52,26];

- nadciśnienie tętnicze st. nasilenia 1-4: RR=6,37 [3,20; 12,66], RD=0,35 [0,27; 0,43], NNH=2,86 [2,35; 3,66];
- spadek LVEF: RR=2,74 [0,82; 9,24], RD=0,04 [0,001; 0,08], NNH=23,50 [11,85; 1321,92];
- choroby skóry: RR=13,90 [1,91; 101,05], RD=0,10 [0,06; 0,15], NNH=9,54 [6,76; 16,21];
- hipopigmentacja skóry: RR=28,42 [1,75; 461,95], RD=0,11 [0,07; 0,16], NNH=8,85 [6,46; 14,05];
- hipopigmentacja włosów st. 1-4: RR=15,78 [5,10; 48,81], RD=0,36 [0,29; 0,43], NNH=2,77 [2,34; 3,41];
- łysienie: RR=14,41 [1,98; 104,66], RD=0,11 [0,07; 0,15], NNH=9,17 [6,55; 15,32];
- wysypka rumieniowata: RR=13,33 [1,83; 97,04], RD=0,10 [0,06; 0,14], NNH=9,98 [7,01; 17,30];
- wysypka lub złuszczenie się naskórka st. 1-4: RD=0,07 [0,001; 0,15], NNH=13,47 [6,79; 791,91];
- ból mięśniowy: RR=2,62 [1,43; 4,82], RD=0,14 [0,07; 0,22], NNH=6,90 [4,58; 14,04];
- nieprawidłowe wyniki badań laryngologicznych: RR=4,97 [1,55; 16,01], RD=0,10 [0,05; 0,15], NNH=10,31 [6,83; 21,10];
- utrata masy ciała st. 1-4: RR=2,37 [1,63; 3,44], RD=0,28 [0,18; 0,37], NNH=3,60 [2,68; 5,47];
- zapalenie śluzówek st. 1-4: RR=3,73 [1,34; 10,37], RD=0,09 [0,04; 0,14], NNH=11,26 [7,11; 27,11];
- zmęczenie st. 1-4: RR=1,33 [1,08; 1,63], RD=0,16 [0,05; 0,27], NNH=6,22 [3,73; 18,64];
- zmęczenie st. 3-4: RR=2,28 [1,03; 5,03], RD=0,07 [0,01; 0,13], NNH=13,74 [7,58; 72,91];
- wzrost poziomu ALT: RR=2,96 [1,05; 8,37], RD=0,06 [0,01; 0,11], NNH=15,70 [8,89; 67,01];
- wzrost poziomu AST: RR=4,89 [1,16; 20,65], RD=0,06 [0,02; 0,10], NNH=15,81 [9,60; 44,84];

Brak istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu PZB vs BSC zidentyfikowano dla następujących punktów końcowych: nudności st. nasilenia 3-4, wymioty st. nasilenia 3-4, zaparcia, zaburzenia smaku st. nasilenia 3-4, incydent zakrzepowo-zatorowy, nadciśnienie tętnicze st. nasilenia 3-4, objawowy spadek LVEF, duszność, kaszel, odma opłucnowa, hipopigmentacja włosów st. 3-4, wysypka lub złuszczenie się naskórka st. 3-4, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pochodzenia nowotworowego, ból w klatce piersiowej, gorączka, obrzęk obwodowy, utrata masy ciała st. 3-4, zapalenie śluzówek st. 3-4, wzrost poziomu GGT, wzrost poziomu bilirubiny.

Z powodu znacznej heterogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz brak jednorodnej grupy referencyjnej poniżej przedstawiono zestawienie wyników z analizy wnioskodawcy dla poszczególnych punktów końcowych dla porównania PZB z komparatorami. Poniższe wyniki zestawienia należy interpretować z dużą ostrożnością.

Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla porównania pazopanibu z trabektedyną na podstawie RCT

W przedstawionych przez wnioskodawcę zestawieniach zaznaczono, iż TRBq3wk częściej niż PZB związana jest z występowaniem:

- podwyższonego poziomu ALT (PZB vs BSC: RR=2,96 [1,05; 8,37], NNH=15 [8; 67] dla st. nasilenia 1-4 oraz TRBq3wk vs TRBqwk: RR=4,92 [2,78; 8,70], NNH=2 [2; 3] dla 3 stopnia nasilenia);
- podwyższonego poziomu AST (PZB vs BSC: RR=4,89 [1,16; 20,65], NNH=15 [9; 44] dla st. nasilenia 1-4 oraz TRBq3wk vs TRBqwk: RR=10,25 [3,78; 27,79], NNH=3 [2; 5] dla 3 stopnia nasilenia),
- podwyższonego poziomu bilirubiny (PZB vs BSC: RR=1,03 [0,19; 5,54] NS dla st. nasilenia 1-4 oraz TRBq3wk vs TRBqwk: RR=1,93 [1,06; 3,51], NNH=10 [5; 81] dla 1-2 stopnia nasilenia).

Dodatkowo, należy dodać, iż punktu końcowego podwyższonego poziomu ALT st. 1-2 ryzyko względne dla TRB jest niższe niż dla grupy kontrolnej i wynosi RR=0,73 [0,59; 0,90], NNT=6 [4; 15].

Częściej w grupie TRBq3wk niż PZB obserwowano występowanie (wnioskodawca zazaczył, iż „w badaniu dla TRB raportowano wyłącznie AEs związane z leczeniem, a w badaniu dla PZB wszystkie AEs bez względu na ich związek z terapią”):

- bólu głowy (PZB: 23% vs TRB 28%),
- gorączki (10% vs 25%),
- kaszlu (17% vs 18%),
- nudności st. 1-4 (54% vs 75%),
- nudności st. 3-4 (3% vs 5%),
- wymiotów st. 1-4 (33% vs 44%),
- wymiotów st. 3-4 (3% vs 5%),
- zaparc (16% vs 35%),
- zawrotów głowy (11% vs 14%),
- zmęczenia (65% vs 75%).

Częściej w grupie PZB niż TRBq3wk obserwowano występowanie: anoreksji 1-4 st. (40% vs 22%), anoreksji 3-4 st. (6% vs <1%), biegunki 1-4 st. (58% vs 24%), biegunki 3-4 st. (5% vs <1%), duszności (20% vs 17%) oraz zmęczenia 3-4 st. (13% vs 8%).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy dla porównania pazopanibu z gemcytabiną z/bez docetakselu oraz z ifosfamidem na podstawie RCT

Wyniki dla zdarzeń niepożądanych wspólnych dla wszystkich ocenianych interwencji:

- dla żadnej nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem grupy kontrolnej w odniesieniu do zdarzeń hematologicznych,
- nieprawidłowy poziom hemoglobiny (częstość występowania w grupie): stopień 3 lub 4: IFD w dawce 3 g/m² x 3d - 20%; IFD w dawce 5 g/m² x 1d (15%), GEM + DCL (7%); SAE: PZB - 3%.
- bóle mięśniowe: PZB vs BSC (**RR=2,62 [1,43; 4,82]**, **NNH=6 [4; 14]**), GEM+DCL vs GEM RR=4,03 [0,50; 32,43];
- nudności : stopień 1-4: PZB vs BSC: RR= **1,95 [1,43; 2,66]**, NNH=3 [2;6]; stopień 3-4: IFD w dawce 5 g/m² x 1d vs IFD w dawce 3 g/m² x 3d: RR= 0,48 [0,13; 1,70],
- zmęczenie: stopień 1-4: PZB vs BSC: RR= **1,33 [1,08; 1,63]**, **NNH=6 [3;18]**; stopień 3-4: PZB vs BSC: RR= **2,28 [1,03; 5,05]**, **NNH=13 [7;72]**; GEM+DCL vs GEM: RR= 2,01 [0,69; 5,88],

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie opublikowanych analiz kosztów-efektywności w zakresie terapii mięsaków tkanek miękkich. Przeszukano bazy informacji medycznych oraz rejestr CEA, MEDLINE, ISPOR, NICE, CADTH, AOTM, PBAC, SMC, CEAR oraz DARE.

W wyniku przeglądu wnioskodawcy nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych odnoszących się do stosowania pazopanibu w terapii mięsaków tkanek miękkich. Odnaleziono natomiast dwie publikacje *Simpson 2009* oraz *Soini 2011* odnoszące się do stosowania trabektedy w mięsakiach tkanek miękkich. W analizie wnioskodawcy odniesiono się także do publikacji *Oleszko 2010*, będącej analizą farmakoekonomiczną dla leku Yondelis (trabektedy).

Tabela 23. Opublikowane analizy ekonomiczne (z wykorzystaniem informacji z tabeli 20 oraz 71 w AEK wnioskodawcy).

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Simpson 2009 <u>Źródła finansowania:</u> NIHR HTA	Prawdopodobnie Anglia	TRB vs BSC	<u>Horyzont</u> : 5 lat <u>Cykl</u> : 1 miesiąc <u>Perspektywa</u> : płatnika i społeczna <u>Dyskontowanie</u> : 3,5% - koszty i efekty zdrowotne <u>Efektywność</u> : badania kliniczne fazy II (4 badania dla TRB ET743-STS-201, Gracia-Carboneo 2004, Yovine 2004, Le Cesne 2005, dla BSC: EORCT study) <u>Koszty</u> : terapia trabektedyną i koszt podania, diagnostyka, hospitalizacja, opieka paliatywna, leczenie działań niepożądanych	Uzyskane QALY TRB: 0,81 Uzyskane QALY BSC: 0,34 Koszty całkowite TRB: 29,110 GBP Koszty całkowite BSC: 1,965 GBP ICUR (TRB względem BSC): 56 985 GBP/QALYG
Soini 2011 <u>Źródła finansowania:</u> Oy Swedish Orphan Ab, Espoo, Finlandia	Finlandia	TRB vs EST (end stage treatment)	<u>Horyzont</u> : 5 lat <u>Cykl</u> : 1 miesiąc <u>Perspektywa</u> : płatnika publicznego <u>Dyskontowanie</u> : 3% - koszty i efekty zdrowotne <u>Efektywność</u> : STS-201, EORCT study <u>Koszty</u> : leków i podania, diagnostyka, leczenie poważnych działań niepożądanych, koszt transportu	Uzyskane LY TRB: 1,760 Uzyskane LY BSC/EST: 0,596 Różnica LY (TRB w odniesieniu do BSC): 1,164 Koszty całkowite TRB: 44 346 EUR Koszty całkowite BSC: 7 568 EUR ICER (TRB względem BSC): 31 590 EUR/LYG Wnioski: Trabektedy jest potencjalnie kosztowo-efektywna w leczeniu pacjentów z MTM
Oleszko 2010 <u>Źródła finansowania:</u>	Polska	TRB vs BSC		Różnica LY (TRB w odniesieniu do BSC): 0,96 Różnica QALY (TRB w odniesieniu do BSC): 0,70 (na podst. Soini 2011)/0,56

				(na podst. Simpson 2009) ICER (TRB względem BSC): 142,8 tys. PLN/LYG ICUR (TRB względem BSC): 194,0 tys. PLN/QALY (Soini 2011) /245,7 tys. PLN/QALY(Simpson 2009)
--	--	--	--	---

Źródła: AE Votrient, ██████████

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena kosztów i efektów zastosowania pazopanibu (Votrient) w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (MTM).

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczność (CUA) dla porównania PZB vs BSC

Wyznaczenie wartości CUR w porównaniu:

- PZB vs TRB
- PZB vs GEM
- PZB vs IFD-SD
- PZB vs IFD-HD

Analiza minimalizacji kosztów dla porównania:

- PZB vs TRB
- PZB vs GEM
- PZB vs IFD-SD
- PZB vs IFD-HD

Porównywane interwencje

Pazopanib (PZB) w dawce 800mg/dobę porównywano:

- ██████████ vs BSC ██████████
- vs trabectedyna (TRB) w dawce 1,5 mg/m² w 3 cyklach
- vs gemcytabina (GEM) w dawce średniej 2700 (2400-3000) mg/m² p.c./cykl
- vs IFD-SD 3 dawki 9 000 mg/m² p.c./cykl
- vs IFD-HD 3 dawki 12 000 mg/m² p.c./cykl

Perspektywa

Podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika, NFZ) oraz perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (wspólna).

Horyzont czasowy

5-letni – 260 tygodni (horyzont dożywotni) – w analizie wnioskodawcy zaznaczono, iż po tym czasie przeżywa ok. 1% pacjentów w przypadku terapii PZB i BSC oraz ok. 5% w przypadku terapii TRB. Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień.

Dyskontowanie

W scenariuszu podstawowym roczne stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Koszty: leków, podania leków, monitorowania, opieki paliatywnej, najlepszej terapii podtrzymującej BSC, chemioterapii po progresji choroby, radioterapii paliatywnej po progresji choroby, leczenia działań niepożądanych (średnie roczne na pacjenta: utrata apetytu, biegunka, ból, duszności, nadciśnienie, nudności, wymioty, zmęczenie, zapalenie błony śluzowej, oraz dodatkowo dla porównania z GEM, IFD-SD, IFD-HD: związane z układem oddechowym (obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych), gorączka neutropeniczna, transfuzja krwi, przetoczenie płytek).

Założenia modelu odnoszące się do kosztów opisane przez wnioskodawcę:

- ze względu na możliwość przejścia krzyżowego pacjentów leczonych trabektedyną po progresji w analizie nie uwzględniono kosztów leczenia po progresji innych niż opieka paliatywna zarówno dla trabektedyny jak i pazopanibu,
- w obliczeniach kosztu pazopanibu przyjęto VAT w wysokości 8% oraz marżę hurtową w wysokości 6%,
- wysokość limitu finansowania dla każdego z opakowań wyznaczono przyjmując, iż w przypadku podjęcia decyzji o refundacji pazopanibu zostanie utworzona odrębna grupa limitowa dla 4 opakowań preparatu Votrient,
- w analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie koszt opakowania trabektedyny z niższą wyceną substancji za mg,
- podanie pazopanibu (postać doustna) nie wiąże się z dodatkowymi kosztami. Koszt podania trabektedyny przyjęto w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym,
- koszt BSC w analizie przyjęto jako koszt opieki paliatywnej w warunkach domowych, w analizie wrażliwości uwzględniono koszt opieki paliatywnej w warunkach szpitalnych. Wnioskodawca uzasadnił to brakiem danych dotyczących ewentualnego leczenia w grupie stosującej PLC w badaniu PALETTE. Wycenę opieki paliatywnej przyjęto na podstawie średniej wyceny ze sprawozdań z ośrodków w Polsce,
- koszty monitorowania terapii przyjęto na podstawie wyceny świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia mięsaków tkanek miękkich”
- średni całkowity koszt leczenia działań niepożądanych stopnia 3. i 4. został uwzględniony i dodany do kosztów całkowitych w pierwszym cyklu leczenia, z uwzględnieniem odsetka pacjentów, u których dane działanie wystąpiło (na podstawie wyników badań klinicznych dla odpowiednich interwencji), koszty leczenia działań niepożądanych oszacowano na podstawie konsultacji ze specjalistą,
- koszty opieki paliatywnej przyjęto analogicznie do BSC,
- uwzględnione koszty przyjęto na podstawie odpowiednich zarządzeń ministra zdrowia dotyczących programów lekowych, opieki paliatywnej oraz listy leków refundowanych aktualnych na dzień zakończenia analizy,

Model

Model został zaimplementowany w języku VBA w programie Microsoft Excel.

Model kohortowy oparty na zmodyfikowanym Modelu Markowa z uwzględnieniem czasu. W modelu wyróżniono trzy stany zdrowia:

- brak progresji choroby (leczenie w ramach analizowanych terapii),
- opieka paliatywna – BSC,
- zgon.

Wnioskodawca zaznaczył, iż ze względu na specyfikę choroby, dostępne dane oraz populację docelową dla pazopanibu nie uwzględniono możliwości remisji choroby.

W kolejnych cyklach leczenia rozkład kohorty uzależniony jest bezpośrednio od odpowiednich dla cyklu wartości prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji choroby oraz prawdopodobieństwa zgonu.

Wartości prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń modelowane są zgodnie z danymi uzyskanymi na podstawie wyników badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania baz danych medycznych. Wnioskodawca do modelowania PFS i OS użył regresji Weibulla, tj. przybliżył dane empiryczne za pomocą rozkładu Weibulla. Dopasowany rozkład (opisany przez dwa parametry - kształtu i skali) służył następnie do modelowania PFS i OS, tj. przedłużania PFS i OS poza horyzont badania klinicznego.

W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu dla pierwszego i ostatniego cyklu w modelu.

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono dla następujących parametrów: ryzyka względnego

i hazardu względnego. odsetków (np. działań niepożądanych), parametrów kosztowych, użyteczności, krzywych PFS i OS. **Jednokierunkowa analiza wrażliwości dotyczyła parametrów:** stóp dyskontowych, uwzględnienia kosztów działań niepożądanych, uwzględnienia w obliczeniach średniego HR dla PFS i OS w przypadku porównania PZB z BSC, uwzględnienia kosztów chemioterapii oraz radioterapii paliatywnej po progresji choroby w przypadku porównania PZB vs BSC oraz uwzględnienia tych kosztów dla PZB, w przypadku zestawienia wyników kosztowych PZB i TRB, koszt opieki paliatywnej, średnia powierzchnia ciała, marża hurtowa dla PZB, wartości użyteczności dla poszczególnych stanów modelu na podstawie badania *Shingler 2012*.

Inne założenia modelu:

- dawkowanie analizowanych leków przyjęto na podstawie wskazań rejestracyjnych: PZB 800 mg/raz na dobę doustnie, TRB 1,5 mg/m² powierzchni ciała w infuzji dożylniej 24-godzinnej co 3 tygodnie,
- średnią powierzchnię ciała przyjęto za publikacją *Sparreboom 2003* na poziomie 1,73 m² – założenie konserwatywne (w analizie wrażliwości przyjęto 1,79 m² za *Sacco 2010*)
- dawkowanie i rodzaj leków stosowanych w wypadku wystąpienia działań niepożądanych oraz liczbę wizyt i ewentualnych hospitalizacji przyjęto na podstawie konsultacji z jednym ekspertem - specjalistą onkologiem,
- współczynniki użyteczności stanów zdrowia uzyskano z badania *Richardt 2012*, w którym oceniano stan zdrowia w populacji pacjentów z MTM i MK (mięsak kości) poszczególnych liniach leczenia. W analizie podstawowej przyjęto użyteczność dla pacjentów w 3. linii leczenia ze względu na zastosowanie w 2. linii leczenia schematów wielolekowych (w tym schematami zawierającymi antracykliny w skojarzeniu z ifosfamidem). Użyteczności oszacowane w badaniu *Shingler 2012* wykorzystano w ramach analizy wrażliwości,
- dane dotyczące efektywności i bezpieczeństwa dla porównania PAZ vs. BSC przyjęto na podstawie danych uzyskanych w odnalezionym randomizowanym badaniu klinicznym, (przyjęto, że wyznaczone w badaniu dane dla placebo wykorzystane zostaną jako dane dla BSC),
- dane dotyczące efektywności i bezpieczeństwa dla TRB przyjęto na podstawie danych uzyskanych dla terapii trabectedyną (dawka 1,5 mg/m², 1. dzień 3 tyg. cyklu) w odnalezionym randomizowanym badaniu klinicznym, w którym porównywano działanie dwóch różnych dawek TRB,
- ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących PZB z TRB lub badań umożliwiających pośrednie porównanie obydwu interwencji, wnioskowanie oparto o wskaźniki CER (*Cost Effectiveness Ratio*),
- odsetki pacjentów stosujących chemioterapię lub radioterapię po progresji choroby w grupach PZB oraz BSC założono na podstawie danych z badania PALETTE, nie odnaleziono danych dotyczących odsetków pacjentów, u których stosowano chemioterapię lub radioterapię po leczeniu trabectedyną.

Tabela 24. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Użyteczność stanów zdrowia		
Choroba stabilna (leczenie 2.linia)	0,77	Reichardt 2012
Progresja choroby (opieka paliatywna)	0,56	
Koszty		
PZB - Votrient (koszt dziennej dawki)		Podmiot Odpowiedzialny
BSC (osobodzień w hospicjum domowym)	42,48 zł	Zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ Prezesa NFZ z późniejszymi zmianami
TRB (koszt dawki na pacjenta)	23 320,43 zł	Obwieszczenie MZ z dnia 21 grudnia 2012 r.
Koszty podania TRB (hospitalizacja w trybie jednodniowym)	468 zł	Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.
Koszt podania GEM, IFD-SD, IFD-HD (hospitalizacja onkologiczna)	572 zł	Zarządzenie Nr 68/2011/DGL Prezesa NFZ z późniejszymi zmianami
Koszty monitorowania terapii – terapia PZB oraz TRB		Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.

Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	30 zł	Zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. Założenie: częstość wykonywania świadczenia raz na 2 msc
Koszty opieki paliatywnej (osobodzień w hospicjum domowym)	42,48 zł	Zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ Prezesa NFZ z późniejszymi zmianami
Całkowite koszty leczenia działań niepożądanych (roczne/pacjenta) - NFZ	30 944,00 zł	Opinia specjalisty onkologa Marcina Hetnała, Obwieszczenie MZ z dnia 22 lutego 2013 r.
Całkowite koszty leczenia działań niepożądanych (roczne/pacjenta) - pacjent	195,25 zł	
Odsetek pacjentów poddawanych chemioterapii po progresji choroby	PZB: 45% BSC:61% TRB: b/d	Badanie PALETTE
Odsetek pacjentów poddawanych radioterapii po progresji choroby	PZB: 16% BSC:23% TRB: b/d	
Odsetek pacjentów poddawanych opiece paliatywnej po progresji choroby	PZB: 39% BSC:16% TRB: 100%	

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Nie odnaleziono badań klinicznych RCT dotyczących porównania pazopanibu z trabektedyną w populacji docelowej analizy.
- Nie odnaleziono badań umożliwiających pośrednie porównanie pazopanibu z trabektedyną w populacji docelowej analizy.
- Z powodu braku danych na temat czasu wystąpienia działań niepożądanych ich całkowite koszty naliczono w 1. cyklu leczenia.
- Dla terapii BSC przyjęto taką samą efektywność, jaka została wyznaczona dla pacjentów w grupie placebo w badaniu PALETTE.
- Nie oceniono wyników ICER dla zestawienia z trabektedyną ze względu na brak możliwości porównania bezpośredniego i pośredniego z pazopanibem.
- Ze względu na niski odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (6% w grupie pazopanibu i 0% w grupie BSC) w modelu nie uwzględniono możliwości remisji choroby.
- Nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedycznych.
- Prawdopodobieństwo progresji choroby w przypadku leczenia trabektedyną wyznaczono na podstawie krzywej TTP.
- Użyteczność stanu leczenia została przyjęta na podstawie wartości dla 3. linii chemioterapii z badania Reichardt 2012. Pacjenci uwzględnieni w 2. linii w tym badaniu, leczeni byli schematami wielolekowymi, w tym schematami zawierającymi antracykliny, takimi jak doksorubicyna w skojarzeniu z ifosfamidem. Zważywszy na populację docelową niniejszej analizy, obejmującą pacjentów po niepowodzeniu terapii antracyklinami i ifosfamidem, w modelu jako wartość użyteczności dla pacjentów przed progresją przyjęto dane z publikacji Reichardt 2012 dotyczące 3. linii chemioterapii.
- Koszt BSC przyjęto na podstawie kosztu opieki paliatywnej w warunkach domowych (założenie konserwatywne). Ze względu na dużą niepewność w oszacowaniu wartość tą testowano w analizie wrażliwości.
- Koszty monitorowania terapii przyjęto konserwatywnie na podstawie programu lekowego „Leczenie mięsaków tkanek miękkich” obejmującego trabektedynę. Ze względu na mniejszą liczbę koniecznych badań koszty w przypadku pazopanibu będą zapewne niższe.
- Uwzględniono działania niepożądane jedynie w 3. i 4. stopniu nasilenia, których odsetek występowania w badaniach RCT wyniósł powyżej 1%. Pominięto działania niepożądane w 1. i 2. stopniu, ze względu na brak odpowiednich danych w badaniach RCT oraz zaniechywalnie niskie koszty.
- Uwzględniono koszty 4 cykli chemioterapii oraz jednego cyklu radioterapii paliatywnej dla pacjentów po progresji choroby i przerwaniu leczenia badaną interwencją według odsetków uwzględnionych na podstawie badania PALETTE.

- Nie uwzględniono przerywania leczenia w wypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych,
- Nie uwzględniono kosztów oceny skuteczności chemioterapii paliatywnej (po progresji).
- Z powodu braku szczegółowych danych dotyczących średniej powierzchni ciała pacjentów w badaniu dotyczącym terapii trabektedyną przyjęto konserwatywnie wartość 1,73 m². W analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo wartość 1,79 m².

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono trzy typy walidacji:

- wewnętrzną – przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów, sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych,
- walidację konwergencji – nie odnaleziono analiz dotyczących terapii mięsaków tkanek miękkich substancją pazopanib,
- walidację zewnętrzną – porównano uzyskane na podstawie modelowania wyniki dotyczące mediany czasu przeżycia pacjentów oraz mediany czasu leczenia z wynikami RCT włączonych do modelowania. Zarówno mediana czasu trwania życia, jak i mediana czasu leczenia pacjentów z MTM wyznaczona w niniejszym modelu są zbliżone do wartości otrzymanych na podstawie badań źródłowych.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Uwzględniono wszystkie podtypy mięsaków tkanek miękkich kwalifikujące się do wnioskowanego programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Przeprowadzono porównanie do BSC a także zestawienie wyników dla porównania z TRB, GEM, IFD-SD, IFD-HD.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	NFZ oraz wspólna
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywočním (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Brak uwag.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?***	TAK	Brak uwag.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Brak uzasadnienia dla wyboru rozkładu Weibulla

Wnioskodawca do modelowania PFS i OS użył regresji Weibulla, tj. przybliżył dane empiryczne za pomocą rozkładu Weibulla. Dopasowany rozkład (opisany przez dwa parametry - kształtu i skali) służył następnie do modelowania PFS i OS, tj. przedłużania PFS i OS poza horyzont badania klinicznego. Uzasadnienie wyboru regresji/rozkładu Weibulla wnioskodawca ograniczył jedynie do stwierdzenia: „Do przybliżenia danych otrzymanych z badań klinicznych, w przypadku PFS dla wszystkich uwzględnionych interwencji, najlepsza okazała się regresja Weibulla.” (AE s. 32)

Należałoby przedstawić wyniki dopasowania kilku różnych rozkładów (np. rozkładu log-logistycznego, log-normalnego, Gompertza itd.) i opisać metodę wyboru najlepiej dopasowanego rozkładu. Metoda wyboru rozkładu mogłaby opierać się na wizualnej ocenie dopasowania, obliczeniu AIC/BIC dla wstępnie wybranych rozkładów i ostatecznej weryfikacji rozkładów przez ekspertów klinicznych (tj. odrzuceniu rozkładów generujących nieprawdopodobne wyniki kliniczne, np. nieprawdopodobnie długie przeżycie pacjentów z chorobą zaawansowaną). Z kontekstu wynika, że wnioskodawca przeprowadził zbliżoną procedurę, ale nie zaprezentował jej wyników.

Należy zaznaczyć, że rozkład Weibulla wydaje się być prawdopodobnym rozkładem PFS i OS, natomiast w analizie brak uzasadnienia wyboru właśnie takiego rozkładu. Podobnie brak scenariusza analizy wrażliwości zakładającego inne rozkłady PFS i OS. Zmiana rozkładu nie zmieniłaby prawdopodobnie wnioskowania, tj. pazopanib nadał nie byłby koszt-efektywny, ale miałaby zapewne istotny wpływ na cenę progową.

Użycie SE/SD jako estymatora dyspersji w PSA

Pewną wątpliwość budzi czy wnioskodawca zastosował prawidłowe miary rozproszenia w PSA, tj. czy jako pierwiastek z wariancji należy przyjąć SE czy SD. Przyjęcie SE wskazywałoby, że niepewność dotyczy w głównej mierze oszacowania testowanego parametru. Z kolei przyjęcie SD wskazywałoby, że różnicowanie wynika z „natury cechy”. Np. użycie SE w przypadku powierzchni ciała pacjenta oznacza, że wszyscy pacjenci mają taką samą powierzchnię ciała, a tylko nasze oszacowanie tej powierzchni obarczone jest niepewnością, choćby z powodu niedoskonałości metody. Użycie SD wskazuje, że w populacji pacjentów powierzchnia ciała jest z „natury rzeczy” różnicowana i najlepiej może być opisana za pomocą pewnego rozkładu prawdopodobieństwa. W tym przypadku drugie podejście wydaje się być właściwsze.

100% compliance

Wnioskodawca założył 100% compliance dla pazopanibu (PZB), mimo dostępnej względnej intensywności dawki w badaniu rejestracyjnym PALETTE. Założenie wnioskodawcy jest zatem konserwatywne, tj. zwiększa zużycie PZB, w konsekwencji koszty terapii PZB oraz ICUR.

Koszt badań diagnostycznych

W analizie wnioskodawcy w obliczeniach uwzględniono koszt wykonywania badań diagnostycznych przeliczony na 1 cykl w modelu równy 7 dni. Warto jest jednak przy tym zauważyć, że koszt diagnostyki rozliczany jest jednorazowo raz w roku lub w częściach wykonanych nie więcej nie do kwoty określonej. Uwzględniając zatem w obliczeniach proporcjonalną wartość kosztu tygodniowego całkowity koszt badań diagnostycznych w dożywotnim horyzoncie czasowym został zaniżony. W przypadku pacjentów, którzy przeżyli i uczestniczyli w programie lekowym tylko przez część roku uwzględnione zostały jedynie koszty dla tych tygodni, w których byli leczeni. Biorąc jednak pod uwagę ryczałtowe rozliczanie kosztu diagnostyki należało uwzględnić konserwatywnie całkowitą wartość ryczałtu rocznego również dla pacjentów, którzy nie uczestniczyli w programie przez cały rok.

Należy również zwrócić uwagę, iż w modelu wnioskodawcy przyjęto do obliczeń 52 tyg. w roku (zamiast wartości 365,25/7) co nie zostało odpowiednio uzasadnione, a jest podejściem zaniżającym koszty całkowite dla PZB.

Porównanie z gemcytabiną

W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów dla docetakselu stosowanego w badaniach klinicznych w połączeniu z gemcytabiną. Przyjęcie tego założenia nie zostało uzasadnione w analizie wnioskodawcy, niemniej jednak jest to podejście obniżające koszty komparatora, zatem konserwatywne.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analizy ekonomicznej (CUA oraz CEA) dla porównania PZB vs BSC

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania PZB vs BSC.

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*- obliczone przez analityka AOTM

[REDACTED]

Tabela 43. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PZB vs TRB

Lp	Nazwa leku	Warianty leczenia				Warianty leczenia				
		Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6	Wariant 7	Wariant 8	Wariant 9
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]									
	[Redacted]									
	[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]									
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]									
	[Redacted]									
	[Redacted]									

Lp.	Nazwa choroby	Leczenie standardowe				Leczenie indywidualne				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]										
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted text block]

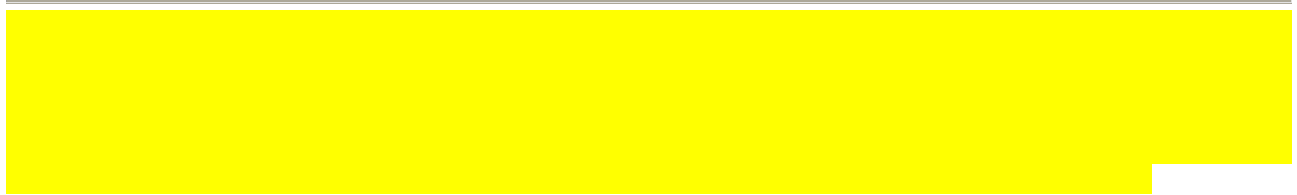
4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Agencja nie przeprowadziła obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych leku *Votrient* (pazopanib), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (MTM)

[Redacted text block]



5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pazopanibu w leczeniu 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 w ramach programu lekowego "Leczeniem mięsaka tkanek miękkich pazopanibem".

Populacja i wielkość sprzedaży



Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Horyzont czasowy

3-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2013 roku

Kluczowe założenia



Koszty

W analizie uwzględniono koszty leków, podania leków oraz monitorowania pacjentów.

Ograniczenia według wnioskodawcy

1. „Liczebność populacji docelowej oszacowano kompilując dane demograficzne, wyniki badań epidemiologicznych oraz innych dostępnych źródeł informacji medycznej. Wyznaczona liczebność populacji docelowej ma charakter przybliżony i może być obarczona błędem, wynikającym z różnorodności źródeł danych.
2. Nie odnaleziono danych dotyczących częstości występowania w populacji niektórych stanów zdrowia stanowiących kryteria włączenia (lub wykluczenia) do programu lekowego, stąd populacja docelowa jest najprawdopodobniej przeszacowana.

4. Do analizy nie włączono wszystkich schematów chemioterapii stosowanych obecnie w II linii leczenia zaawansowanego MTM w Polsce. Wykorzystano dane dotyczące czterech schematów najczęściej stosowanych w leczeniu mięśniakomięsaka gładkokomórkowego oraz innych typów histopatologicznych MTM.
5. Z powodu braku danych niemożliwe jest określenie, które z aktualnie stosowanych schematów chemioterapii (IF, ADIC, D, AP) będą zastępowane przez pazopanib oraz trabectedynę. Przyjęto, że będą one wypierane proporcjonalnie do udziału w rynku.
6. Jako czas do progresji przy stosowaniu schematów chemioterapii IF, ADIC, D oraz AP przyjęto czas do progresji dla BSC. Jest założenie konserwatywne, gdyż czas ten jest zaniżony co powoduje jednocześnie zaniżenie kosztów terapii zastępowanych.
7. Koszt diagnostyki pacjentów leczonych pazopanibem w programie lekowym przyjęto na podstawie odpowiadającego kosztu w programie lekowym dla trabectedyny. Z powodu mniejszej liczby badań diagnostycznych w przypadku terapii pazopanibem założenie to nieznacznie zawyża koszty dla analizowanej interwencji.
8. Jako koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta w przypadku stosowania schematów chemioterapii przyjęto jednorazowy koszt świadczenia Okresowa ocena chemioterapii. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ świadczenie to powinno być wykonywane nie częściej niż raz na miesiąc i nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. Biorąc pod uwagę średni czas leczenia chemioterapią przyjęty w niniejszej analizie (ok. 8 tyg.) przyjęto koszt jednorazowy tego świadczenia.
9. Na podstawie publikacji Sparreboom 2003 przyjęto konserwatywne założenie, iż średnia powierzchnia ciała pacjenta wynosi 1,73 m². Zaznaczyć należy, że dostępna jest również publikacja Sacco 2009, w której powierzchnię ciała dorosłego pacjenta oszacowano na 1,79 m².
10. W opracowanej analizie wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie koszty leków, które są rozliczone przez NFZ. Wielkość pojedynczej dawki trabectedyny jest uzależniona od masy ciała pacjenta, w związku

z czym rzeczywista dawka trabectedyny nie musi być wielokrotnością pojedynczego opakowania tego leku. Z uwagi na to istnieje ryzyko, że część leku nie zostanie wykorzystana, co może prowadzić do generowania dodatkowych kosztów, jakie świadczeniodawca ponosi w związku z utylizacją niewykorzystanej części leku trabectedyna. Ewentualne koszty tego typu zostały pominięte w analizie wpływu na budżet, jednakże założenie takie jest konserwatywne."

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Przyjęto 3-letni horyzont czasowy
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Brak uwag
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Pazopanib nie jest finansowany obecnie ze środków NFZ we wnioskowanym wskazaniu.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Program lekowy – lek bezpłatny dla pacjenta
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	?	W analizie ekonomicznej wnioskodawca uwzględnił również koszty leczenia działań niepożądanych zarówno w perspektywie płatka, jak i perspektywie wspólnej (koszty leczenia działań niepożądanych były również ponoszone przez pacjenta).
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?		
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie populacji docelowej przedstawione w analizie wnioskodawcy.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Zgodnie z opinią eksperta rejestrowane dane zapadalności na mięsaki tkanek miękkich w Polsce wynoszą około 800-900 przypadków rocznie (Krajowy Rejestr Nowotworów), u około połowy dojdzie do nawrotu choroby, z czego większość pod postacią przerzutów do narządów odległych. Liczbę chorych z rozpoznaniem kwalifikującymi się do leczenia pazopanibem w stadium nieoperacyjnego rozsiewu po progresji na standardowej chemioterapii, którzy spełniają kryteria do ewentualnej terapii trabektedyną, można szacować na około 100 przypadków rocznie.

W poniższej tabeli przedstawiono dane otrzymane z NFZ odnośnie liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym C47, C48 oraz C49. Są to jednakże dane zbiorcze dla głównego rozpoznania, bez wyróżnienia zaawansowania choroby.

Tabela 46. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównymi C46, C48 oraz C49

Rozpoznanie główne	2009	2010	2011	2012	2013 I kwartał
C47	804	788	841	750	285
C48	2483	2609	2623	2680	1306
C49	6037	6330	6814	7131	3656
Łącznie	8840	9225	9735	10027	5099

Na podstawie danych przekazanych przez NFZ sporządzono poniżej tabelaryczne zestawienie najczęściej stosowanych terapii przeciwnowotworowych w rozpoznaniu głównym C47, C48 oraz C49.

Tabela 47. Wybrane, najczęściej stosowane terapie w rozpoznaniu głównym C47, C48 oraz C49.

Lek	2009		2010		2011		2012		I kwartał 2013	
	L. peseli	Kwota [zł]	L. peseli	Kwota [zł]	L. peseli	Kwota [zł]	L. peseli	Kwota [zł]	L. peseli	Kwota [zł]
Rozpoznanie C47										
Carboplatinum	12	3401,23	16	8045,68	17	7948,16	8	3096,92	3	692,50
Doxorubicinum	12	3749,16	9	2747,06	15	1712,99	3	393,72	1	47,60
Chemioterapia niestandardowa			1	16848,00	5	79533,08	1	1859,80		
Ifosfamidum	6	9084,90	2	6678,54	2	3762,00				
Irinotecanum	6	22066,95	1	440,00	7	10391,00				

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pazopanibu w leczeniu 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 w ramach programu lekowego "Leczeniem mięsaka tkanek miękkich pazopanibem".

- Możliwe błędy w oszacowaniu populacji docelowej.
- Do analizy nie włączono wszystkich schematów chemioterapii stosowanych obecnie w II linii leczenia zaawansowanego MTM w Polsce.
- Z powodu braku danych niemożliwe jest określenie, które z aktualnie stosowanych schematów chemioterapii (IF, ADIC, D, AP) będą zastępowane przez pazopanib oraz trabectedynę. Przyjęto, że będą one wypierane proporcjonalnie do udziału w rynku.
- Jako czas do progresji przy stosowaniu schematów chemioterapii IF, ADIC, D oraz AP przyjęto czas do progresji dla BSC. Jest założenie konserwatywne, gdyż czas ten jest zaniżony co powoduje jednocześnie zaniżenie kosztów terapii zastępowanych.

6.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi AOTM:

- przy uwzględnieniu rozpoznania złośliwego obwodowego guza osłonek nerwowych w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego należy rozszerzyć zakres ICD-10 o kod C47 – nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego ,

Uwagi ekspertów klinicznych:

[Redacted] W opisie programu lekowego z pazopanibem w leczeniu mięsaków tkanek miękkich konieczna jest zmiana w rubryce z kryteriami kwalifikacji . Sformułowanie „progresja choroby w trakcie lub po jednym schemacie chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej” – powinno być dodane słowo „przynajmniej” w jednym schemacie chemioterapii, gdyż pazopanib nie musi (i nie powinien) być stosowany bezpośrednio w drugiej linii terapii, a po próbie leczenia przynajmniej antracyklinami i ifosfamidem lub trabectedyną (leiomyosarcoma).

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej przedstawionej przez wnioskodawcę jest wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem ze środków publicznych pazopanibu we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W trakcie prac nad AWA w dniach 27-28.08.2013 przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dla stosowania pazopanibu we wnioskowanym wskazaniu na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia z użyciem słów kluczowych *pazopanib*, *votrient*, *sarcoma*.

Odnaleziono cztery rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania pazopanibu, z czego jedna była pozytywna (NCCN 2013), jedna negatywna (Prescrire 2013), natomiast w pozostałych dwóch (ESMO 2012, Ruka 2009) wskazano pazopanib jako obiecującą opcję terapeutyczną.

Należy mieć na uwadze, iż zarejestrowane wskazanie dla pazopanibu uzupełniono o MTM w sierpniu 2012 r.

Tabela 54. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NCCN 2013 USA	Mięsaki tkanek miękkich – stadium IV	Konsensus ekspertów NCCN	Pazopanib jest rekomendowany jako jedna z opcji terapeutycznych w monoterapii nawracającego, nieresekcyjnego MTM w fazie IV z wyłączeniem tłuszczakomięsaka.
Prescrire 2013 Francja	Leczenie pacjentów z przerzutowym mięsakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii chemioterapii	-	Pazopanib nie jest rekomendowany w leczeniu pacjentów z przerzutowym mięsakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii chemioterapii. Jego użycie nie jest poparte ze względu na brak efektów zdrowotnych oraz znaczne działania niepożądane. Uzasadnienie: w badaniu RCT II fazy pazopanib nie wykazał istotnie statystycznego wpływu na przeżycie całkowite, mediana przeżycia wynosiła ok. 12 miesięcy. Pazopanib nie wpływał na poprawę jakości życia. Prescrire zwróciło uwagę na profil działań niepożądanych, m.in. chorób układu sercowo-naczyniowego, przewodu pokarmowego oraz chorób wątroby. Poważne działania niepożądane były częste.
ESMO 2012 Europa	Zaawansowany (nieresekcyjny) MTM	Konsensus ekspertów, przegląd literatury	Zaznaczono, iż pazopanib wykazuje skuteczność w badaniach w populacji pacjentów z MTM (z wyłączeniem tłuszczakomięsaka). Będzie opcją terapeutyczną w tej populacji jeżeli będzie dostępny na

			rynku.
Grupa ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej 2009 (Ruka 2009)	Zaawansowany i nieresekcyjny MTM z lokalnymi i/lub odległymi przerzutami	Konsensus ekspertów	W wytycznych zaznaczono także, iż największy postęp wiąże się z tzw. leczeniem celowanym molekularnie (w tym z pazopan bem).

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W trakcie prac nad AWA w dniach 27-28.08.2013 przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych dla stosowania pazopanibu we wnioskowanym wskazaniu na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia z użyciem słów kluczowych *pazopanib, votrient, sarcoma*.

W wyniku przeglądu odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne: pozytywna rekomendacja PBAC 2013 (Australia 2013) oraz negatywna rekomendacja SMC 2012 (Szkocja). PBAC zaznaczył, iż pomimo wysokiego ICER, lek jest rekomendowany z uwagi na ograniczone opcje terapeutyczne we wnioskowanym wskazaniu i dużą potrzebę leczenia. Negatywna rekomendacja SMC została uzasadniona brakiem wystarczających danych dotyczących wysokich kosztów uzyskania efektu zdrowotnego.

Tabela 55. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC 2013 (Australia)	Rozszerzenie finansowania pazopanibu w terapii inicjującej lub kontynuacji terapii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub/i z przerzutami mięsaka tkanek miękkich u pacjentów spełniających określone kryteria – na podstawie dokumentu <i>Meeting Outcomes (brak pełnego tekstu rekomendacji)</i>	Zalecenia: PBAC akceptuje rozszerzenie pozytywnej rekomendacji finansowania pazopanibu o terapię inicjującą lub kontynuację terapii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub/i z przerzutami mięsaka tkanek miękkich u pacjentów spełniających określone kryteria). Uzasadnienie: PBAC zaznaczył, iż pomimo wysokiej wartości ICER dla pazopanibu, wniosek został zaakceptowany w kontekście ograniczonych opcji terapeutycznych i przez to wysokiej potrzeby leczenia (ang. <i>high unmet clinical needs</i>) we wnioskowanej populacji. Zaznaczono także, iż koszty dla płatnika nie są wysokie.
SMC (NHS Scotland) 2012	Pazopanib 200 mg, 400 mg (Votrient) u dorosłych pacjentów z wybranymi typami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich, u których była stosowana wcześniejsza chemioterapia w leczeniu przerzutów lub, u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii (neo)adjuwantowej.	Zalecenia: SMC nie rekomenduje finansowania pazopanibu we wnioskowanym wskazaniu w ramach NHS Scotland. Uzasadnienie: Skuteczność i bezpieczeństwo pazopan bu została stwierdzona jedynie w określonych podtypach histologicznych MTM. W głównym badaniu dla pazopanibu wykazano istotną poprawę PFS w porównaniu do placebo w badanej populacji, jednakże nie wykazano istotnej poprawy w przeżyciu całkowitym. Wnioskodawca nie przedstawił wystarczających do zaakceptowania przez SMC danych na poparcie kosztów w leczeniu w odniesieniu do korzyści zdrowotnych. Dodatkowo, wnioskodawca nie przedstawił wiarygodnej analizy ekonomicznej.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 56. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące pazopanibu w leczeniu mięsaków tkanek miękkich - podsumowanie


	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN 2013	+			Z wyłączeniem terapii tłuszczakomięsaków.
	Francja	Prescrire 2013			+	

	Europa	ESMO 2012				Brak rekomendacji - zaznaczono, iż pazopanib wykazuje skuteczność w badaniach w populacji pacjentów z MTM (z wyłączeniem tłuszczakomięsaka). Będzie opcją terapeutyczną w tej populacji jeżeli będzie dostępny na rynku.
	Polska	Grupa ekspertów (Ruka 2009)				Brak rekomendacji – w wytycznych zaznaczono, iż największy postęp wiąże się z tzw. leczeniem celowanym molekularnie (w tym z pazopanibem).
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC 2013	+			Pomimo wysokiego ICER, lek jest rekomendowany z uwagi na ograniczone opcje terapeutyczne we wnioskowanym wskazaniu i dużą potrzebę leczenia.
	Szkocja	SMC 2012			+	Wnioskodawca nie przedstawił wystarczających do zaakceptowania przez SMC danych na poparcie kosztów w leczenia w odniesieniu do korzyści zdrowotnych. Dodatkowo, wnioskodawca nie przedstawił wiarygodnej analizy ekonomicznej.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 58. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania pazopanibu w leczeniu mięsaków tkanek miękkich.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>„Pazopanib w badaniu klinicznym III fazy z losowym doбором chorych u pacjentów z przerzutowymi, nieresekcyjnymi mięsakami tkanek miękkich – MTM (z wyłączeniem kilku określonych podtypów, z których najważniejsze były tłuszczakomięsaki) i potwirdzoną progresją po wcześniejszym leczeniu 1-4 liniami terapii (przynajmniej 1 schemat zawierający antracykliny) wykazał istotną statystycznie i klinicznie poprawę przeżyć wolnych od progresji choroby (PFS, $p < 0,0001$, HR=0,31) oraz wykazał tendencję w kierunku poprawy OS. Mediana OS w grupie leczonej pazopanibem wyniosła 12,5 miesiąca w porównaniu z 10,7 miesiąca w grupie otrzymującej placebo.</p> <p>Leczenie pazopanibem jest dobrze tolerowane, profil toksyczności jest dobrze poznany (w leczeniu raka nerkowokomórkowego).</p> <p>Lek jest zarejestrowany do ocenianej terapii, a w zaawansowanych MTM brak jest standardowych, aktywnych leków po niepowodzeniu leczeniu antracyklinami i/lub ifosfamidem z wyjątkiem trabectedyny, której aktywność jest ograniczona głównie do liposarcoma (gdzie pazopanib nie wykazał istotnej aktywności) i leiomyosarcoma (jedyne podtyp o „wspólnej” wrażliwości na leczenie pazopanibem); badania kliniczne w mięsakach są trudne ze względu na rzadkość tych nowotworów i pazopanib stanowi postęp w opcjach terapeutycznych w tej grupie chorych.</p> <p>Jest to rekomendowany przez polskie, europejskie (ESMO) i amerykańskie (NCCN) rekomendacje jako opcja terapeutyczna u chorych na MTM.”</p> <p>Ekspert opisał także badanie PALETTE i jego wyniki.</p>	<p>„Nie wykazano poprawy przeżyć całkowitych (istotnie statystycznie) w grupie otrzymującej pazopanib w ramach badania klinicznego, co jednak nie było punktem pierwszorzędowym badania klinicznego (i nie było wystarczającą mocą statystyczną dla oceny poprawy OS), jak również było to trudne w heterogennej grupie rzadkich nowotworów.</p> <p>Konieczna jest ocena efektywności kosztowej terapii pazopanibem, brak jest czynników predykcyjnych terapii pazopanibem.”</p>	<p>„Rokowanie chorych z nieresekcyjnymi mięsakami tkanek miękkich jest złe pomimo stosowania standardowej chemioterapii pierwszych linii opartej na antracyklinach i ifosfamidzie, z medianą przeżyć wynoszącą od 8 do 13 miesięcy od rozpoczęcia chemioterapii I linii, a 6 miesięcy poniepowodzeniu standardowej chemioterapii. Dane przeżyć chorych leczonych pazopanibem w analizowanych podtypach mięsaków wykazują istotnie dłuższe przeżycia wolne od progresji choroby oraz wykazują przeżycia całkowite z medianą sięgającą 12,5 miesiąca. Jest to pierwsza (poza trabectedyną) od 20 lat nowa zarejestrowana opcja terapeutyczna u chorych na mięsaki tkanek miękkich inne niż GIST, DFSP i liposarcoma. Polskie (ograniczone) doświadczenia ze stosowania pazopanibu w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie potwierdzają wyniki uzyskiwane z badań klinicznych.</p> <p>Brak skumulowanej toksyczności powoduje, że lek ten można stosować długotrwale do progresji choroby. Wydaje się, że pazopanib może charakteryzować się większą skutecznością w mięsakach naczyniopochodnych lub alveolar soft tissue sarcoma (gdzie wykazano korzystny wpływ na wyniki terapii leków antyangiogennych, np. sunitynibu).”</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych *Votrient* (pazopanib) 200 mg, 30 tab., EAN 5909990764877, *Votrient* (pazopanib) 200 mg, 90 tab., EAN 5909990764884, *Votrient* (pazopanib) 400 mg, 30 tab., EAN 5909990764891, *Votrient* (pazopanib) 400 mg, 60 tab., EAN 5909990764907, w ramach programu lekowego został przekazany do AOTM pismem z dnia 19.06.2013 r. znak: MZ-PLA-460-15020-602/ISU/13 (data wpłynięcia do AOTM 20 czerwca 2013 r.) we wskazaniu leczenie mięsaków tkanek miękkich, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12

maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną pazopanib nie stanowiły jeszcze przedmiotu obrad Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości we wnioskowanym wskazaniu.

Lek ma być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) mogą powstawać w każdej tkance pochodzenia mezenchymalnego, głównie jednak pochodzą z mezodermy i ektodermy. Najczęściej spotyka się je na kończynach (50%), na tułowie, w przestrzeni wewnątrz- i zaotrzewnowej (40%) oraz na głowie i szyi (10%). Rzadko powstają w przewodzie pokarmowym lub podścielisku przewodu pokarmowego.

Średnia zachorowalność na mięsaki tkanek miękkich (MTM) w Unii Europejskiej mieści się w granicach 1,0–3,0/100 000/rok, a śmiertelność wynosi 0,6–0,8/100 000/rok. W Polsce MTM stanowią 1% wszystkich złośliwych nowotworów u dorosłych i 10% u dzieci. Rocznie notuje się około 800–1000 nowych zachorowań.

Alternatywne technologie medyczne

W wyniku przeglądu odnaleziono trzynaście rekomendacji klinicznych odnoszących się do leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Na podstawie danych przedstawionych w poniższej tabeli można stwierdzić, iż :

- w I linii leczenia rekomendowane jest stosowanie antracyklin (doksorubicyna) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z ifosfamidem. Nie wykazano jednoznacznej przewagi terapii wielolekowej nad monoterapią z zastosowaniem anytacyklin – zasadne w przypadku guzów wrażliwych na działanie cytotoskyczne,
- w II linii leczenia rekomendowane są: ifosfamid, gemcytabina z/bez docetakselu, dakarbazyna, trabektedyna, paklitaksel, winorelbina, BSC. Wytyczne wymieniają także leki celowane molekularnie, takie jak pazopanib.

Wnioskodawca jako komparatory zaproponował: trabektedynę, BSC (najlepszą terapię podtrzymującą), gemcytabinę z/bez docetakselu (GEM±DCL) oraz ifosfamid (IFD-SD) w dawce standardowej oraz wysokiej (IFD-HD).

Skuteczność kliniczna

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono porównanie bezpośrednie PZB vs BSC oraz pośrednie porównania na zasadzie zestawienia wyników badań dla PZB vs TRB, GEM+/-DCL, IFD-SD oraz IFD HD. Wyniki zestawień należy interpretować z dużą ostrożnością.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją opisane w 16 publikacjach, w tym 1 badanie III fazy PALETTE porównujące pazopanib z BSC i 1 badanie II fazy ET-743-STS-201 porównujące trabektedynę w dawce 1,5 mg/m² q3wk 24-godziny z trabektedyną w dawce 0,58 mg/m² qwk 3-godziny. Dodatkowo w ramach uzupełniającej analizy skuteczności i bezpieczeństwa zakwalifikowano 4 prospektywne, jednoramienne próby kliniczne fazy II opisane w 5 publikacjach. 1 badanie dotyczyło pazopanibu (*Sleifer 2009*), natomiast pozostałe 3 badania dotyczyły trabektedyny w dawce 1,5 mg/m² q3wk 24-godziny (*Garcia-Carbonero 2004, Le Cesne 2004, Yovine 2004*).

Do dodatkowej analizy klinicznej dotyczącej porównania z komparatorami: gemcytabiną z/bez docetakselu oraz ifosfamidem włączono 8 prac: 3 prace RCT porównujące: GEM+DOC vs GEM (2 badania *Maki 2007* oraz *Pautier 2012*) oraz IFD-SD 1x5g vs IFD-SD 3x3g (1 badanie *van Oosterom 2002*) i dodatkowo 5 prac prospektywnych nRCT bez grup kontrolnych dla IFD-HD (5 publikacji: *Cerny 1999, Le Cesne 1995, Nielsen 2000, Palumbo 1997, Patel 1997*).

Głównymi ograniczeniami analizy klinicznej są:

- brak badań bezpośrednio porównujących PZB z komparatorami,
- dane dotyczące efektywności klinicznej dla komparatorów pochodzą z badań fazy II z oraz bez randomizacji,
- konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego na zasadzie zestawienia wyników ze względu na dużą heterogeniczność badań oraz brak wspólnej grupy referencyjnej,

- dane dotyczące jakości życia raportowano wyłącznie w pracy dla PZB, jednakże okres obserwacji dla tego punktu końcowego był zbyt krótki aby zbadać korelację pomiędzy korzyściami ze stosowania leku (np. wydłużenie PFS), a ogólnym samopoczuciem pacjentów.

Wyniki analizy klinicznej dla PZB vs BSC na podstawie badania PALETTE

U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano całkowitej odpowiedzi na leczenie. Częściową odpowiedź raportowano jedynie u pacjentów otrzymujących PZB zarówno w ocenie badacza (9% pacjentów), jak również w ocenie niezależnego radiologa (6% pacjentów). Mediana czasu potrzebnego do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła od 8,1 do 8,4 tyg. i utrzymywała się przez 32,1 do 38,9 tyg (odpowiednio wg radiologa i badacza).

Istotną statystycznie przewagę PZB nad PLC na podstawie badania PALETTE wykazano dla następujących punktów końcowych:

- mediana PFS dla populacji ogólnej HR=0,31 [0,24; 0,40], $p < 0,0001$ oraz dla wszystkich analizowanych subpopulacji,
- mniejszy odsetek pacjentów, u których doszło do progresji choroby w momencie zakończenia zbierania danych RR=0,79 [0,71; 0,89], NNT=5,59 [3,80; 10,57];
- częściowa oraz łączna odpowiedź na leczenie RR=14,56 [0,88; 242,04], RD=0,06 [0,03; 0,09], NNT=18 [12, 40] wg niezależnego radiologa oraz RR=23,60 [1,45; 385,24], RD=0,09 [0,05; 0,13], NNT=11 [8, 19] wg badacza;
- stabilizacja choroby RR=1,74 [1,37; 2,22], RD=0,28 [0,18; 0,39], NNT=4 [3, 6] wg niezależnego radiologa oraz RR=1,92 [1,43; 2,58], RD=0,27 [0,17; 0,37], NNT=4 [3, 6] wg badacza;
- progresja choroby RR=0,41 [0,31; 0,54], RD=-0,34 [-0,44; -0,24], NNT=3 [3, 5] wg niezależnego radiologa oraz RR=0,42 [0,33; 0,53], RD=-0,39 [-0,49; -0,29], NNT=3 [3, 4] wg badacza,
- pogorszenia jakości życia w domenach związanych z oceną efektów ubocznych terapii (biegunka, utrata apetytu, nudności i wymioty oraz zmęczenie).

Brak istotnej statystycznie różnicy w porównaniu PZB vs PLC na podstawie badania PALETTE wykazano dla następujących punktów końcowych:

- przeżycia całkowitego (OS) zarówno w ramach *interim analysis*, jak również *final analysis*,
- liczby zgonów ogółem,
- pogorszenia jakości życia w domenie ogólnej oceny stanu zdrowia.

Z powodu znacznej heterogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz brak jednorodnej grupy referencyjnej poniżej przedstawiono zestawienie wyników z analizy wnioskodawcy dla poszczególnych punktów końcowych dla porównania PZB z komparatorami. Poniższe wyniki zestawienia należy interpretować z dużą ostrożnością.

Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla porównania pazopanibu z trabectedyną

Wyniki analizy skuteczności przedstawionej przez wnioskodawcę dla PZB oraz TRBq3w wskazują, iż:

- w odniesieniu do **wpływu terapii na progresję oraz przeżycie**:
 - mediana PFS osiągnięta przez pacjentów leczonych PZB wynosiła 4,6 [3,7; 4,8] mies. natomiast w przypadku TRBq3wk 3,3 [2,1; 4,6] mies.,
 - mediana OS osiągnięta przez pacjentów leczonych PZB wynosiła 12,5 [10,6; 14,8] mies., natomiast w przypadku TRBq3wk 13,8 [12,5; 17,9] mies.,
 - odsetek pacjentów z progresją choroby w momencie końcowej analizy wyników wynosił 68% w grupie PZB oraz 76% w grupie TRBq3wk, (wnioskodawca zaznaczył, iż „ze względu na brak danych odnośnie długości okresu obserwacji interpretacja uzyskanych wyników jest utrudniona”).
- w odniesieniu do najlepszej **odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST**, w ocenie niezależnego radiologa:
 - u żadnego pacjenta zarówno w grupie PZB, jak również TRBq3wk nie obserwowano całkowitej remisji choroby,
 - częściową remisję raportowano u 6% leczonych PZB oraz 5% leczonych TRBq3wk,
 - stabilizację choroby stwierdzono u 68% leczonych PZB oraz 48% leczonych TRBq3wk,
 - progresję choroby obserwowano u 23% w grupie PZB oraz 38% w grupie TRBq3wk.

Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla porównania pazopanibu z gemcytabiną z/bez docetakselu oraz w porównaniu do ifosfamid.

Wyniki zestawienia wnioskodawcy:

- **PZB wykazuje przewagę nad BSC w odniesieniu do:**
 - przeżycia wolnego od progresji choroby,
 - prawdopodobieństwa uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby,
 - ryzyka progresji choroby.
- **GEM +DCL wykazuje przewagę nad GEM w odniesieniu do:**
 - przeżycia wolnego od progresji choroby,
 - przeżycia całkowitego.
- **IFD-SD 3 x 3 g wykazuje przewagę nad IFD SD 1 x 5g w odniesieniu do:**
 - prawdopodobieństwa stabilizacji choroby,
 - ryzyka progresji choroby.

W odniesieniu do wpływu terapii na przeżycie i progresję choroby, efekty terapeutyczne osiągnięte w poszczególnych ramionach z aktywną terapią wynosiły odpowiednio dla:

- **mediany PFS:** 4,6 mies. dla PZB, 6,2 mies. dla GEM + DCL, 3,0 dla GEM,
- **mediany TTP:** 1,5 mies. dla IFD-SD 1 x 5 g, 3,5 mies. dla IFD-SD 3 x 3 g,
- **mediany OS:** 12,5 mies. dla PZB, 17,5 mies. dla GEM + DCL, 11,5 mies. dla GEM oraz IFD-SD w dawce 1 x 5 g, 9,0 mies. dla IFD-SD w dawce 3 x 3 g.

W odniesieniu do odpowiedzi na leczenie, efekty terapeutyczne osiągnięte w poszczególnych ramionach z aktywną terapią wynosiły odpowiednio dla:

- **odpowiedzi częściowej oraz całkowitej (ORR):** 6% dla PZB oraz IFD-SD 1 x 5 g, 16% dla GEM + DCL, 8% dla GEM oraz IFD-SD 3 x 3 g,
- **choroby stabilnej:** 66% dla PZB, 50% dla IFD-SD w dawce 3 x 3 g, 28% dla IFD-SD w dawce 1 x 5 g oraz 18% i 15% odpowiednio dla GEM oraz GEM + DCL,
- **progresji choroby:** 23% dla PZB, 25% dla GEM + DCL, 37% dla GEM oraz 64% i 35% dla IFD-SD w dawkach odpowiednio 1 x 5 g oraz 3 x 3 g.

Wyniki analizy klinicznej na podstawie badań bez randomizacji dla PZB oraz IFD-HD

W analizie wnioskodawcy przedstawiono zestawienie wyników dla porównania PZB oraz ifosfamid w wysokiej dawce na podstawie odnalezionych badań nRCT II fazy.

W badaniach dla **IFD-HD** nie raportowano danych dla odsetka pacjentów bez progresji choroby oraz PFS.

- Medianę przeżycia całkowitego raportowano w czterech pracach i wynosiła ona od 13 do 20 mies. (brak danych dla PZB),
- Czas do progresji oceniany w jednej pracy wynosił 3,7 mies (brak danych dla PZB),
- Korzystając z kryteriów WHO stwierdzono, że odpowiedź całkowitą uzyskiwało średnio 2% chorych, częściową 28%, chorobę stabilną 26%, natomiast do progresji dochodziło u 35% (dane dla PZB wg kryteriów RECIST).

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie ChPL leku Votrient można stwierdzić, iż do **bardzo częstych działań niepożądanych** (częściej niż 1/10 pacjentów) zalicza się: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha), zmiana koloru włosów, uczucie zmęczenia, zmniejszenie łaknienia, zaburzenia smaku, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej. Do **częstych działań niepożądanych** (nie częściej niż 1/10 pacjentów) zaliczono: zaburzenia krwi i układu chłonnego (małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedoczynność tarczycy), zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, zawroty głowy, senność, parestezje), uderzenia gorąca, krwawienia z nosa i chrypka, objawy dyspeptyczne, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wiatry, wzdęcie brzucha, zaburzenia czynności wątroby, hiperbilirubinemia, wysypka, łysienie, wybrane zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, bóle i kurcze mięśniowe, białkomocz, osłabienie, zapalenie błon śluzowych, obrzęki, ból w klatce piersiowej, wpływ na wyniki wybranych badań diagnostycznych.

W odnalezionym na stronie URPL komunikacie zwrócono uwagę na obserwowane często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) w czasie leczenia pazopanibem nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczące czynności wątroby i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) stwierdzane przypadki niewydolności wątroby, w tym zakończone zgonem. W informacjach dotyczących bezpieczeństwa stosowania pazopanibu odnalezionych na stronie internetowej FDA (kwiecień 2012) powtarzają się ostrzeżenia o hepatotoksycznym działaniu leku,

występowaniu zaburzeń czynności serca, incydentach krwotocznych, tętnicznych incydentach zakrzepowych, żylnych powikłaniach zakrzepowo-zatorowych, perforacjach i przetokach w obrębie przewodu pokarmowego, występowaniu zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*) /zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. *Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS*), nadciśnienia.

Wyniki odnoszące się do bezpieczeństwa dla pazopanibu na podstawie badania PALETTE

W grupie PZB istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy BSC raportowano:

- zdarzenia niepożądane ogółem RR=1,11 [1,04; 1,18], RD=0,10 [0,04; 0,15], NNH=11 [7; 24],
- zdarzenia niepożądane związane i niezwiązane z leczeniem wymagające przerwania terapii RR=6,35 [2,00; 20,17], RD=0,13 [0,08; 0,18], NNH=8 [6; 13],
- ciężkie zdarzenia niepożądane RR=1,76 [1,24; 2,50], RD=0,18 [0,08; 0,28], NNH=6 [4; 13].

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem. W grupie PZB wystąpiło 8 zgonów, z których jeden nastąpił na skutek wielonarządowej niewydolności, w opinii badaczy najprawdopodobniej związanej z PZB lub z antybiotykoterapią.

Istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla PZB w porównaniu z BSC wykazano dla następujących punktów końcowych:

- biegunka stopień nasilenia 1-4: RR=3,55 [2,34; 5,38], RD=0,41 [0,32; 0,51], NNH=2,41 [1,98; 3,08];
- biegunka stopień nasilenia 3-4: RD=0,04 [0,01; 0,07], NNH=2,41 [1,98; 3,08];
- bóle żołądkowo-jelitowe: RR=2,57 [1,40; 4,73], RD=0,14 [0,07; 0,21], NNH=7,11 [4,67; 14,87];
- nudności st. nasilenia 1-4: RR=1,95 [1,43; 2,66], RD=0,26 [0,16; 0,36], NNH=3,80 [2,74; 6,17];
- wymioty st. nasilenia 1-4: RR=2,94 [1,74; 4,97], RD=0,22 [0,14; 0,30], NNH=4,53 [3,30; 7,20];
- zapalenie jamy ustnej: RR=3,47 [1,24; 9,70], RD=0,08 [0,03; 0,13], NNH=12,43 [7,61; 33,87];
- anoreksja st. nasilenia 1-4: RR=2,04 [1,38; 3,01], RD=0,20 [0,11; 0,30], NNH=4,94 [3,38; 9,19];
- anoreksja st. nasilenia 3-4: RD=0,06 [0,03; 0,09], NNH=17,07 [11,02; 37,83];
- ból głowy: RR=2,88 [1,52; 5,45], RD=0,15 [0,08; 0,23], NNH=6,54 [4,44; 12,38];
- zaburzenia smaku st. nasilenia 1-4: RR=6,59 [2,72; 15,94], RD=0,23 [0,16; 0,29], NNH=4,40 [3,41; 6,21];
- zawroty głowy: RR=2,78 [1,10; 7,04], RD=0,07 [0,02; 0,13], NNH=13,83 [7,97; 52,26];
- nadciśnienie tętnicze st. nasilenia 1-4: RR=6,37 [3,20; 12,66], RD=0,35 [0,27; 0,43], NNH=2,86 [2,35; 3,66];
- spadek LVEF: RR=2,74 [0,82; 9,24], RD=0,04 [0,001; 0,08], NNH=23,50 [11,85; 1321,92];
- choroby skóry: RR=13,90 [1,91; 101,05], RD=0,10 [0,06; 0,15], NNH=9,54 [6,76; 16,21];
- hipopigmentacja skóry: RR=28,42 [1,75; 461,95], RD=0,11 [0,07; 0,16], NNH=8,85 [6,46; 14,05];
- hipopigmentacja włosów st. 1-4: RR=15,78 [5,10; 48,81], RD=0,36 [0,29; 0,43], NNH=2,77 [2,34; 3,41];
- łysienie: RR=14,41 [1,98; 104,66], RD=0,11 [0,07; 0,15], NNH=9,17 [6,55; 15,32];
- wysypka rumieniowata: RR=13,33 [1,83; 97,04], RD=0,10 [0,06; 0,14], NNH=9,98 [7,01; 17,30];
- wysypka lub złuszczenie się naskórka st. 1-4: RD=0,07 [0,001; 0,15], NNH=13,47 [6,79; 791,91];
- ból mięśniowy: RR=2,62 [1,43; 4,82], RD=0,14 [0,07; 0,22], NNH=6,90 [4,58; 14,04];
- nieprawidłowe wyniki badań laryngologicznych: RR=4,97 [1,55; 16,01], RD=0,10 [0,05; 0,15], NNH=10,31 [6,83; 21,10];
- utrata masy ciała st. 1-4: RR=2,37 [1,63; 3,44], RD=0,28 [0,18; 0,37], NNH=3,60 [2,68; 5,47];
- zapalenie śluzówek st. 1-4: RR=3,73 [1,34; 10,37], RD=0,09 [0,04; 0,14], NNH=11,26 [7,11; 27,11];
- zmęczenie st. 1-4: RR=1,33 [1,08; 1,63], RD=0,16 [0,05; 0,27], NNH=6,22 [3,73; 18,64];
- zmęczenie st. 3-4: RR=2,28 [1,03; 5,03], RD=0,07 [0,01; 0,13], NNH=13,74 [7,58; 72,91];
- wzrost poziomu ALT: RR=2,96 [1,05; 8,37], RD=0,06 [0,01; 0,11], NNH=15,70 [8,89; 67,01];
- wzrost poziomu AST: RR=4,89 [1,16; 20,65], RD=0,06 [0,02; 0,10], NNH=15,81 [9,60; 44,84];

Brak istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu PZB vs BSC zidentyfikowano dla następujących punktów końcowych: nudności st. nasilenia 3-4, wymioty st. nasilenia 3-4, zaparcia, zaburzenia smaku st. nasilenia 3-4, incydent zakrzepowo-zatorowy, nadciśnienie tętnicze st. nasilenia 3-4, objawowy spadek LVEF, duszność, kaszel, odma opłucnowa, hipopigmentacja włosów st. 3-4, wysypka lub złuszczenie się naskórka st. 3-4, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pochodzenia nowotworowego, ból w klatce piersiowej, gorączka, obrzęk obwodowy, utrata masy ciała st. 3-4, zapalenie śluzówek st. 3-4, wzrost poziomu GGT, wzrost poziomu bilirubiny.

Z powodu znacznej heterogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz brak jednorodnej grupy referencyjnej poniżej przedstawiono zestawienie wyników z analizy wnioskodawcy dla poszczególnych punktów końcowych dla porównania PZB z komparatorami. Poniższe wyniki zestawienia należy interpretować z dużą ostrożnością.

Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla porównania pazopanibu z trabektedyną na podstawie RCT

W przedstawionych przez wnioskodawcę zestawieniach zaznaczono, iż TRBq3wk częściej niż PZB związana jest z występowaniem:

- podwyższonego poziomu ALT (PZB vs BSC: RR=2,96 [1,05; 8,37], NNH=15 [8; 67] dla st. nasilenia 1-4 oraz TRBq3wk vs TRBqwk: RR=4,92 [2,78; 8,70], NNH=2 [2; 3] dla 3 stopnia nasilenia);
- podwyższonego poziomu AST (PZB vs BSC: RR=4,89 [1,16; 20,65], NNH=15 [9; 44] dla st. nasilenia 1-4 oraz TRBq3wk vs TRBqwk: RR=10,25 [3,78; 27,79], NNH=3 [2; 5] dla 3 stopnia nasilenia),
- podwyższonego poziomu bilirubiny (PZB vs BSC: RR=1,03 [0,19; 5,54] NS dla st. nasilenia 1-4 oraz TRBq3wk vs TRBqwk: RR=1,93 [1,06; 3,51], NNH=10 [5; 81] dla 1-2 stopnia nasilenia).

Dodatkowo, należy dodać, iż punktu końcowego podwyższonego poziomu ALT st. 1-2 ryzyko względne dla TRB jest niższe niż dla grupy kontrolnej i wynosi RR=0,73 [0,59; 0,90], NNT=6 [4; 15].

Częściej w grupie TRBq3wk niż PZB obserwowano występowanie (wnioskodawca zaznaczył, iż „w badaniu dla TRB raportowano wyłącznie AEs związane z leczeniem, a w badaniu dla PZB wszystkie AEs bez względu na ich związek z terapią”):

- bólu głowy (PZB: 23% vs TRB 28%),
- gorączki (10% vs 25%),
- kaszlu (17% vs 18%),
- nudności st. 1-4 (54% vs 75%),
- nudności st. 3-4 (3% vs 5%),
- wymiotów st. 1-4 (33% vs 44%),
- wymiotów st. 3-4 (3% vs 5%),
- zaparcie (16% vs 35%),
- zawrotów głowy (11% vs 14%),
- zmęczenia (65% vs 75%).

Częściej w grupie PZB niż TRBq3wk obserwowano występowanie: anoreksji 1-4 st. (40% vs 22%), anoreksji 3-4 st. (6% vs <1%), biegunki 1-4 st. (58% vs 24%), biegunki 3-4 st. (5% vs <1%), duszności (20% vs 17%) oraz zmęczenia 3-4 st. (13% vs 8%).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy dla porównania pazopanibu z gemcytabiną z/bez docetakselu oraz z ifosfamidem na podstawie RCT

Wyniki dla zdarzeń niepożądanych wspólnych dla wszystkich ocenianych interwencji:

- dla żadnej nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem grupy kontrolnej w odniesieniu do zdarzeń hematologicznych,
- nieprawidłowy poziom hemoglobiny (częstość występowania w grupie): stopień 3 lub 4: IFD w dawce 3 g/m² x 3d - 20%; IFD w dawce 5 g/m² x 1d (15%), GEM + DCL (7%); SAE: PZB - 3%.
- bóle mięśniowe: PZB vs BSC (RR=2,62 [1,43; 4,82], NNH=6 [4; 14]), GEM+DCL vs GEM RR=4,03 [0,50; 32,43];
- nudności : stopień 1-4: PZB vs BSC: RR= 1,95 [1,43; 2,66], NNH=3 [2;6]; stopień 3-4: IFD w dawce 5 g/m² x 1d vs IFD w dawce 3 g/m² x 3d: RR= 0,48 [0,13; 1,70],
- zmęczenie: stopień 1-4: PZB vs BSC: RR= 1,33 [1,08; 1,63], NNH=6 [3;18]; stopień 3-4: PZB vs BSC: RR= 2,28 [1,03; 5,05], NNH=13 [7;72]; GEM+DCL vs GEM: RR= 2,01 [0,69; 5,88],

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych leku Votrient (pazopanib), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (MTM).

[Redacted content]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pazopanibu w leczeniu 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 w ramach programu lekowego "Leczeniem mięsaka tkanek miękkich pazopanibem".

[Redacted content]

[Redacted text block]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi AOTM:

- przy uwzględnieniu rozpoznania złośliwego obwodowego guza osłonek nerwowych w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego należy rozszerzyć zakres ICD-10 o kod C47 – nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego ,

Uwagi ekspertów klinicznych:

[Redacted text] W opisie programu lekowego z pazopanibem w leczeniu mięsaków tkanek miękkich konieczna jest zmiana w rubryce z kryteriami kwalifikacji . Sformułowanie „progresja choroby w trakcie lub po jednym schemacie chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej” – powinno być dodane słowo „przynajmniej” w jednym schemacie chemioterapii, gdyż pazopanib nie musi (i nie powinien) być stosowany bezpośrednio w drugiej linii terapii, a po próbie leczenia przynajmniej antracyklinami i ifosfamidem lub trabektedyną (leiomyosarcoma).

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono cztery rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania pazopanibu, z czego jedna była pozytywna (NCCN 2013), jedna negatywna (Prescrire 2013), natomiast w pozostałych dwóch (ESMO 2012, Ruka 2009) wskazano pazopanib jako obiecującą opcję terapeutyczną.

W wyniku przeglądu odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne: pozytywna rekomendacja PBAC 2013 (Australia 2013) oraz negatywna rekomendacja SMC 2012 (Szkocja). PBAC zaznaczył, iż pomimo wysokiego ICER, lek jest rekomendowany z uwagi na ograniczone opcje terapeutyczne we wnioskowanym wskazaniu i dużą potrzebę leczenia. Negatywna rekomendacja SMC został uzasadniona brakiem wystarczających danych dotyczących wysokich kosztów uzyskania efektu zdrowotnego.

13. Źródła

Piśmiennictwo

ACS 2012	American Cancer Society, Sarcoma - Adult Soft Tissue Cancer http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003138-pdf.pdf (data dostępu 28.08.2013 r.)
BSG 2010	Grimer R, Judson I, Peake D, Seddon B., Guidelines for the management of soft tissue sarcomas, Sarcoma. 2010;2010:506182. doi: 10.1155/2010/506182. Epub 2010 May 31.
Cerny 1993	Cerny T. High dose ifosfamide with mesna uroprotection. <i>Pathologie-biologie</i> . 1993; 41(1):102.
Demetri 2009a	Demetri GD, Schuetz S, Blay J, et al. Long-term results of a randomized phase II study of trabectedin by two different dose and schedule regimens in patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2009; 27(15):10509.
Demetri 2009b	Demetri GD, Chawla SP, Von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. <i>Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> . 2009; 27(25):4188–4196.
ESMO 2010	Casali PG, Blay J-Y. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO</i> . 2010; 21 Suppl 5:v198–203.
ESMO 2012	ESMO / European Sarcoma Network Working Group, Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up., <i>Ann Oncol</i> . 2012 Oct;23 Suppl 7:vii92-9.
Garcia-Carbonero 2004	Garcia-Carbonero R., Supko JG., Manola J., i wsp. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. <i>J Clin Oncol</i> . 2004 Apr 15;22(8):1480-90.
Le Cesne 1995	Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, et al. High-dose ifosfamide: Circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 1995; 13(7):1600–1608
Le Cesne 2005	Le Cesne A., Blay JY., Judson I., i wsp. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2005 Jan 20;23(3):576-84.
Maki 2007	Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. <i>Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology</i> . 2007; 25(19):2755–2763.
MHRA	Komunikat dotyczący Votrientu® z marca 2013
Morgan 2007	Morgan JA, Le Cesne A, Chawla S i wsp.: Yondelis Sarcoma Study Group <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2007. Yondelis STA submission 2nd March 2009 Page 19 of 133. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement).
NCCN 2013	National Comprehensive Cancer Network, Soft tissue sarcoma, 2013
NCI 2013	National Cancer Institute, Adult Soft Tissue Sarcoma, http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-soft-tissue-sarcoma/HealthProfessional/page1/AllPages#9 (data dostępu 28.08.2013 r.)
NHS 2006	NHS, Improving Outcomes for People with Sarcoma, The Manual, March 2006
NHS LSESN 2011	NHS, London and South East Sarcoma Network, Patient Management Policy, 2011 http://www.lsesn.nhs.uk/files/patient-management-policy.pdf (data dostępu 28.08.2013 r.)
NHS NEYHCA 2011	NEYHCA, Guidelines for the Management of Adult Patients with Soft Tissue Tumours & Sarcomas 2012, http://www.hyccn.nhs.uk/Downloads/NEYHCA%20Cancer%20SIG%20Guidelines%20for%20the%20Management%20of%20Adult%20Patients%20with%20Soft%20Tissue%20Tumours%20&%20Sarcomas%20V%20Version%201.8%20April%202012.pdf (data dostępu 28.08.2013 r.)
NICE_Trabectedin_2010	NICE Guidelines: Trabectedin for the treatment of advanced soft tissue sarcoma 2010.pdf (Objekt application/pdf). http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12813/47472/47472.pdf (data dostępu 28.08.2013 r.)
Nielsen 2000	Nielsen O, Judson I, van Hoesel Q et al.: Effect of high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. <i>Eur J Cancer</i> 2000; 36: 61–67.
PALETTE EORTC	PALETTE: A randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in patients (pts) with soft-tissue sarcoma (STS) whose disease has progressed during or following prior chemotherapy—An EORTC STBSG Global Network Study (EORTC 62072). - ASCO. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=102&abstractID=

	83283 (20.3.2012).
Palumbo 1997	Palumbo R, Palmeri S, Antimi M, et al. Phase II study of continuous-infusion high-dose ifosfamide in advanced and/or metastatic pretreated soft tissue sarcomas. <i>Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO</i> . 1997; 8(11):1159–1162.
Patel 1997	Patel SR, Vadhan-Raj S, Papadopolous N, et al. High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies--dose-response and schedule dependence. <i>J.Clin.Oncol</i> . 1997; 15(6):2378–2384
Pautier 2012	Pautier P, Floquet A, Penel N, et al. Randomized multicenter and stratified phase II study of gemcitabine alone versus gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcomas: A federation nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) french sarcoma group study (TAXOGEM study). <i>Oncologist</i> . 2012; 17(9):1213–1220.
PBAC 2013	PBAC, July 2013 PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendation, http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-07/positive-recommendations (data dostępu 27.08.2013 r.)
Prescrire 2013	Prescrire, Pazopanib and soft tissue sarcomas, Rev Prescrire, March 2013; 33 (353):178
PUO 2011	Polska Unia Onkologii , Rutkowski P. (red nauk.), Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych, http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok_2011_11_Miesaki_tkanek_miekkich.pdf (data dostępu 28.08.2013 r.)
Richardt 2012	Reichardt P, Leahy M, Garcia Del Muro X, et al. Quality of Life and Utility in Patients with Metastatic Soft Tissue and Bone Sarcoma: The Sarcoma Treatment and Burden of Illness in North America and Europe (SABINE) Study. <i>Sarcoma</i> . 2012; 2012:740279
Ruka 2009	Ruka W, Rutkowski P, Krzakowski M, et al. Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> . 2009; 5(5):198–210.
Sacco 2010	Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, et al. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. <i>PLoS one</i> . 2010; 5(1):e8933.
Shingler 2012	Shingler SL, Swinburn P, Lloyd A, et al. Elicitation of health state utilities in soft tissue sarcoma. <i>Quality of Life Research</i> . 2012
Simpson 2012	Simpson E L, Rafia R, Stevenson M D, Papaioannou D. Trabectedin for the treatment of advanced metastatic soft tissue sarcoma - Evidence Review Group's Report. School of Health and Related Research (SchARR), The University of Sheffield. 2009.
Slejfer 2009	Slejfer S, Van Glabbeke MM, Lamers C, i in. Soluble factors (SF) associated with efficacy and toxicity of pazopanib (PZB) in advanced soft tissue sarcoma (STS) patients (pts): An EORTC-STBSG study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2010; 28(15):
SMC 2012	SMC, Pazopanib 200mg, 400mg film-coated tablets (Votrient®) SMC No. (820/12), http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pazopanib_Votrient_FINAL_November_2012_Amended_051212_for_website.pdf (data dostępu 28.08.2013 r.)
Soini 2011	Soini EJO, García San Andrés B, Joensuu T. Trabectedin in the treatment of metastatic soft tissue sarcoma: cost-effectiveness, cost-utility and value of information. <i>Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO</i> . 2011; 22(1):215–223.
Sparreboom 2003	Sparreboom A, Verweij J. Paclitaxel Pharmacokinetics, Threshold Models, and Dosing Strategies. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2003; 21(14):2803–2804.
SSG 2008	SSGXVII-Version2 Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Intraabdominal, Retroperitoneal, and Uterine Sarcoma 2008.doc.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.ocsyd.se/VP-verksamhet/Hud%20mjukdel%20skelett/SSGXVII-Version2_2008.doc.pdf (data dostępu 28.08.2013 r.)
Van der Graaf 2011	Van der Graaf WTA, Blay JY, Chawla S, i in. Prognostic and predictive factors in advanced soft tissue sarcoma patients treated in an eortc STBSG global network randomized double blind phase III trial of pazopanib versus placebo (EORTC 62072, PALETTE). <i>European journal of cancer</i> . 2011; 47:S662.
Van der Graaf 2011	Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. <i>The Lancet</i> . 2012; 379(9829):1879–1886
Van der Graaf 2012,	Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. <i>The Lancet</i> . 2012; 379(9829):1879–1886.
van Oosterom 2002	van Oosterom A, Mouridsen H, Nielsen O et al.: Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. <i>Eur J Cancer</i> 2002; 38: 2397–2406.
Yovine 2004	Yovine A., Riofrio M., Blay JY., i wsp. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. <i>J Clin Oncol</i> . 2004 Mar 1;22(5):890-9.

14. Załączniki

Zal. 3.	
Zal. 4.	
Zal. 5.	
Zal. 6.	
Zal. 7.	