



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 186/2013 z dnia 9 września 2013 r.
w sprawie oceny leku Votrient (pazopanib) (EAN 5909990764877)
we wskazaniu leczenia mięsaków tkanek miękkich

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib) w ramach istniejącego programu lekowego we wskazaniu leczenia mięsaków tkanek miękkich, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

Uzasadnienie

Votrient (pazopanib) jest stosowany do leczenia mięsaków tkanek miękkich u dorosłych pacjentów z określonymi jego podtypami, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię. Obecnie brak jest standardowej opcji terapeutycznej u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich po progresji leczonych antracyklinami i/lub ifosfamidem (z wyjątkiem trabectedyny w leiomyosarcoma). Liczba i wartość aktualnie dostępnych dowodów naukowych dotyczących pazopanibu jest ograniczona, ale z uwagi na niewielką liczebność i heterogeniczność populacji docelowej, jak również zindywidualizowane postępowanie, uzyskanie większej liczby dowodów naukowych wysokiej jakości jest utrudnione i mało prawdopodobne. Z tego powodu ocena musi opierać się na aktualnie dostępnych danych i opinii ekspertów klinicznych. Opinie ekspertów oraz dostępne dowody naukowe wskazujące na opóźnienie progresji choroby, pozwalają stwierdzić, że pazopanib może być użyteczny w leczeniu ściśle wyselekcjonowanych chorych, z wybranymi podtypami zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich. Pomimo wysokich kosztów uzyskania efektu zdrowotnego, należy zwrócić uwagę, że docelowa liczba chorych jest niewielka, a terapia jest efektywniejsza kosztowo w porównaniu z obecnie finansowaną trabektydyną, co przemawia za zasadnością włączenia Votrientu do istniejącego programu lekowego.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu 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 we wskazaniu leczenia mięsaków tkanek miękkich.



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

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania Votrient (pazopanib) 200 mg, 30 tab., EAN 5909990764877.

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.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Votrient (grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, pozostałe leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE11) zawiera substancję czynną pazopanib, inhibitor kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGFR)-1, -2, i -3, płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF)- α i - β oraz receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), z wartościami IC50 wynoszącymi odpowiednio 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nM.

Produkt Votrient jest wskazany 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 i (lub) adjuwantowego (wnioskowane wskazanie), a także 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).

Alternatywne technologie medyczne

W wyniku przeglądu odnaleziono 13 rekomendacji klinicznych odnoszących się do leków stosowanych w wnioskowanym wskazaniu, na podstawie których 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 antracyklin – zasadne w przypadku guzów wrażliwych na działanie cytotoksyczne,
- 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 (PZB).

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

Skuteczność kliniczna

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono porównanie bezpośrednio PZB vs BSC oraz porównania pośrednie na zasadzie zestawienia wyników badań dla PZB vs TRB, GEM+/-DCL, IFD-SD oraz IFD-HD. Wyniki tych 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 (cykl trwający 3 tygodnie) 24-godziny z trabektedyną w dawce 0,58 mg/m² qwk (cykl trwający tydzień) 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 przeżycia wolnego od progresji (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 niepożądanych 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 analizy końcowej, liczby zgonów ogółem, pogorszenia jakości życia w domenie ogólnej oceny stanu zdrowia.

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

Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla porównania pazopanibu z trabektedyną

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 wyniósł 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 porównania PZB oraz ifosfamid w wysokiej dawce na podstawie odnalezionych badań nRCT II fazy.

W badaniach dla IFD-HD nie raportowano 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).

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy.

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, bóle żołądkowo-jelitowe; nudności; wymioty; zapalenie jamy ustnej; anoreksja; anoreksja; ból głowy; zaburzenia smaku; zawroty głowy; nadciśnienie tętnicze; spadek LVEF; choroby skóry; hipopigmentacja skóry; hipopigmentacja włosów; łysienie; wysypka rumieniowata; wysypka lub złuszczenie się naskórka; ból mięśniowy; nieprawidłowe wyniki badań laryngologicznych; utrata masy ciała; zapalenie śluzówek; zmęczenie; zmęczenie; wzrost poziomu ALT; wzrost poziomu AST.

Brak istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu PZB vs BSC zidentyfikowano dla następujących punktów końcowych: nudności, wymioty, zaparcia, zaburzenia smaku, incydent zakrzepowo-zatorowy, nadciśnienie tętnicze, objawowy spadek LVEF, duszność, kaszel, odma opłucnowa, hipopigmentacja włosów, wysypka lub złuszczenie się naskórka, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pochodzenia nowotworowego, ból w klatce piersiowej, gorączka, obrzęk obwodowy, utrata masy ciała, zapalenie śluzówek, 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 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, a w badaniu dla PZB wszystkie zdarzenia niepożądane 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%).

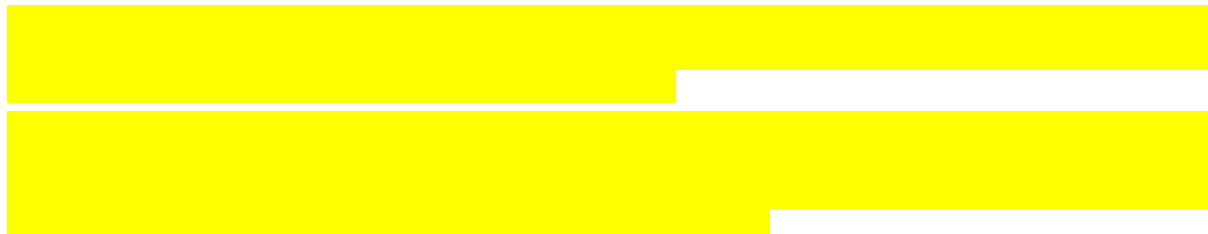
Wyniki analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy dla porównania pazopanibu z gemcytabiną z/bez docetakselu oraz z ifosfamidem na podstawie RCT.

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];

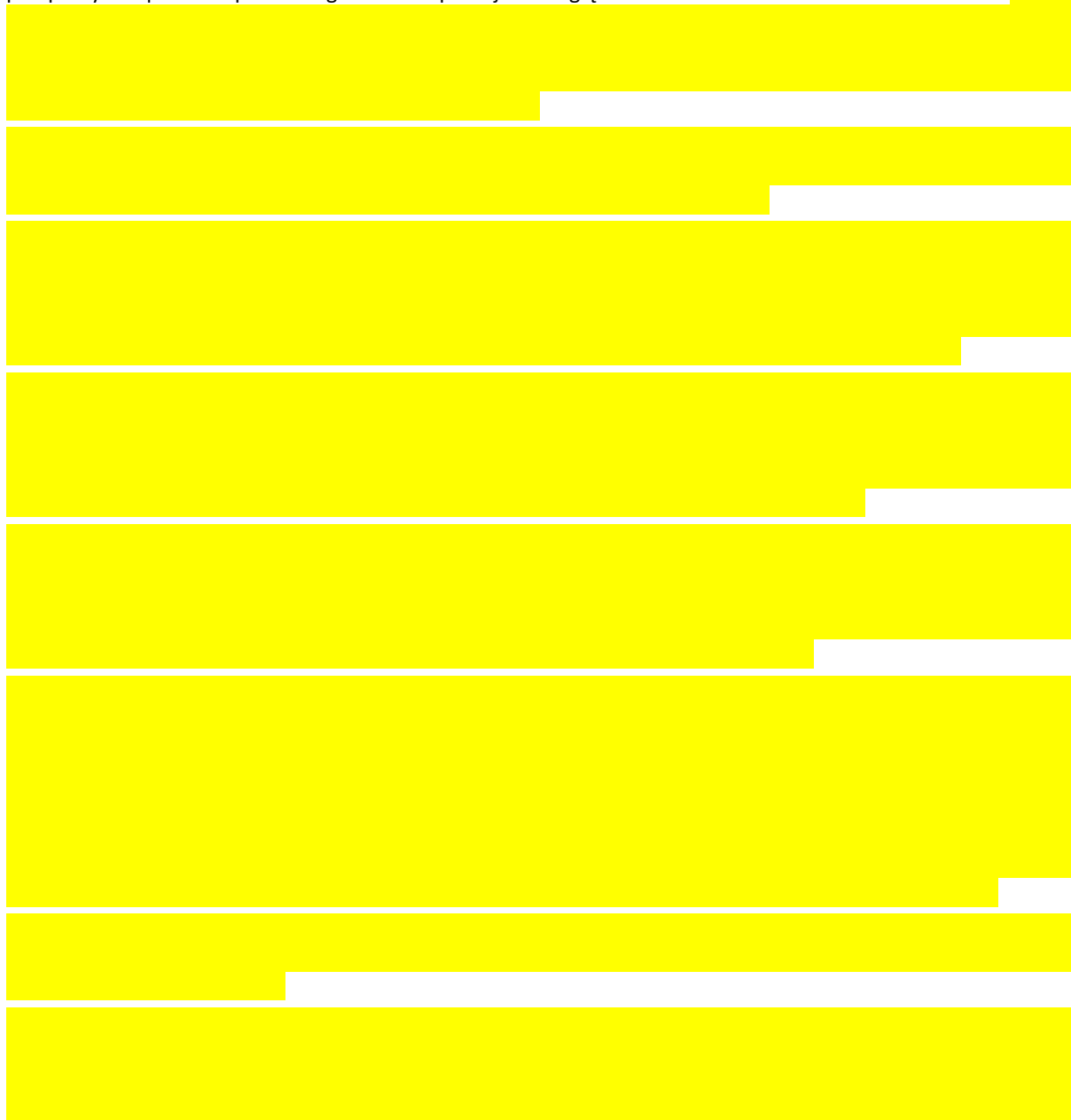
- nudności: stopień 1-4: PZB vs BSC: RR= 1,95 [1,43; 2,66], NNH=3 [2;6]; stopień 3-4: IFD w dawce 5 g/m² x 1d vs IFD w dawce 3 g/m² x 3d: RR= 0,48 [0,13; 1,70],
- zmęczenie: stopień 1-4: PZB vs BSC: RR= 1,33 [1,08; 1,63], NNH=6 [3;18]; stopień 3-4: PZB vs BSC: RR= 2,28 [1,03; 5,05], NNH=13 [7;72]; GEM+DCL vs GEM: RR= 2,01 [0,69; 5,88],

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych









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). Analizę przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej z uwzględnieniem wariantu z RSS oraz bez RSS.





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".



Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej





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 została uzasadniona brakiem wystarczających danych dotyczących wysokich kosztów uzyskania efektu zdrowotnego.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-14/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Votrient (pazopanib) w ramach programu lekowego: leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD 10: C48, C49), sierpień 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **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.).