



Rekomendacja nr 49/2011

w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego

Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego – zgodnie z nowym brzmieniem projektu programu zdrowotnego załączonego do pisma z dnia 23 listopada 2010r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-353/GB/10).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej¹, iż niezasadne jest zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Nie udowodniono skuteczności leczenia pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym pazopanibem w I linii w porównaniu do sunitynibu. Nie wykazano również, że pazopanib wpływa na wydłużenie życia pacjentów, u krótkich stosowano wcześniej cytokiny. Jakość życia pacjentów nie poprawiła się pomimo wydłużenia przeżycia bez progresji. Obecnie trwają badania porównujące bezpośrednio skuteczność pazopanibu oraz sunitynibu, dlatego wnioski z oceny przedmiotowego świadczenia mogą ulec zmianie.

Problem zdrowotny

ICD-10: C64 – nowotwór złośliwy nerki

Nowotwory nerki stanowią ok. 3% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych w Polsce. W 2008 r. zanotowano 4164 zachorowania i 2563 zgony z powodu raka nerki (według Krajowego Rejestru Nowotworów). Rozpoznanie raka nerki ustalane jest w oparciu o histologiczne badanie usuniętego nowotworu. Ponad 80% nowotworów nerki stanowią raki nerkowokomórkowe (rak jasnokomórkowy, rak brodawkowaty, rak chromofobny, rak z przewodów wyprowadzających); rzadziej rozpoznawane są raki przejściowokomórkowe miedniczki nerkowej. W związku z rozwojem nieinwazyjnych metod obrazowania u około 25-40% chorych, raki nerki rozpoznawane są obecnie w okresie bezobjawowym na podstawie przypadkowo wykonanego badania obrazowego. Klasyczna triada objawów (krwiomocz, ból i wyczuwalny guz w okolicy lędźwiowej) występuje obecnie tylko u 10% chorych. Jednak niemal 1/3 chorych ma w chwili rozpoznania objawowe przerzuty, a u niemal połowy chorych dochodzi do rozsiewu w ciągu roku od rozpoznania.^{2,3}

Mediana czasu przeżycia chorych z przerzutowym lub nieoperowalnym rakiem nerki wynosi 6-12 miesięcy, a odsetek 2-letnich przeżyć 10-20%. Etiologia jest nieznana. Ryzyko zachorowania na RCC (rak nerkowokomórkowy) zwiększają zaburzenia genetyczne (np. związane z inaktywacją genów supresorowych w rodzinie występującym zespole von Hippel-Lindau) i czynniki nabyte – palenie papierosów, otyłość z nadciśnieniem tętniczym, szczególnie u kobiet, narażenia zawodowe



(wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, trichloroetylen i perchloroetylen, kadm, azbest), nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek, napromieniowanie miednicy.^{2,3}

Nowotwory nerki stanowią ok. 3% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych w Polsce. W 2008 r. zanotowano 4164 zachorowania i 2563 zgony z powodu raka nerki (Krajowy Rejestr Nowotworów).

Zgodnie z analizą problemu decyzyjnego liczebność populacji w I linii leczenia wynosi 400 osób (populacja docelowa: chorzy (>18 rż.) z histologicznie udokumentowanym rakiem nerkowokomórkowym w zaawansowanym stadium choroby (uogólnienie lub nawrót choroby) i/lub przerzutowym, uprzednio nieleczeni farmakologicznie (I linia) lub po niepowodzeniu terapii cytokinami (II linia); dane z Rejestru wniosków i zgód dla chemioterapii niestandardowej prowadzonego przez NFZ (C.64 - ■■■ pacjentów w 2009r.). W drugiej linii leczenia populacja ta wynosi 200 osób (należałoby ją oszacować podobnie jak oszacowano na potrzeby rekomendacji AOTM populację pacjentów do terapii sorafenibem na około ■■■ pacjentów). W analizie wpływu na budżet oszacowano populację na ■■■/rocznie w I linii leczenia, a ■■■/rocznie w drugiej linii leczenia. Oszacowano prognozowaną roczną zapadalność na raka nerki (RCC) na ■■■ pacjentów w 2011 roku. Według NFZ pacjentów, u których możliwe jest pierwszorazowe leczenie pazopanibem jest ponad ■■■ osób, a drugorzazowe – ponad ■■■ osób. Zapadalność według danych KRN w ostatnich latach jest rzędu 3 800, co stanowi około 3 400 przypadków RCC i około 2 900 przypadków raka jasnokomórkowego. Liczba pacjentów leczonych w związku z rozpoznaniem C64 według danych pochodzących z systemów informatycznych NFZ jest rzędu ■■■ (średnia z liczby pacjentów leczonych w latach 2004 – 2010). Rokowanie według kryteriów MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) na podstawie opinii ekspertów klinicznych - odsetki pacjentów w poszczególnych grupach rokowania: 25% dla grupy o korzystnym rokowaniu, 50% dla grupy z pośrednim rokowaniem oraz 25% dla grupy z rokowaniem niekorzystnym. Odsetek pacjentów z możliwością wykonania nefrektomii na podstawie opinii ekspertów klinicznych jest rzędu 68%. Różnice w oszacowaniu wynikają z przyjętych różnych parametrów dla populacji i metod szacowania liczebności.^{2,3}

Według opinii eksperta skutki następstw choroby lub stanu zdrowia są następujące: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie/choroba, obniżenie jakości życia. Świadczenie wpływa na zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych.^{2,3}

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Dostępne metody leczenia (dane z 2006 r.) obejmują nefrektomię radykalną (radykalne usunięcie nerki ze zmianą nowotworową, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi), nefrektomię oszczędzającą (usunięcie guza i pozostawienie niezmięnionej części nerki, tylko u wybranych chorych), embolizację tętnicy nerkowej (jako zabieg przygotowujący do nefrektomii lub jako zabieg paliatywny), paliatywne leczenie operacyjne, chemioterapię (w tym leczenie celowane) i immunoterapię oraz leczenie adjuwantowe (stosowanie interferonu α po nefrektomii u tych chorych, u których istnieje duże ryzyko nawrotu po leczeniu chirurgicznym).^{2,3}

W farmakoterapii chorych z rozsianym rakiem nerki wykorzystuje się inhibitory kinaz tyrozynowych (sunitynib), inhibitory kinaz serynowo-treoninowych (temsylolimus, ewerolimus), przeciwciała monoklonalne (bewacyzumab) oraz cytokiny (interferon). Sorafenib i pazopanib można stosować w przypadku oporności na cytokiny.^{2,3}

W zależności od liczby czynników, chorych kwalifikuje się do jednej z kategorii prognostycznych wg klasyfikacji MSKCC uwzględniającej różne czynniki: korzystne rokowanie (0 czynników), pośrednie (1-2 czynniki), niekorzystne (3 lub więcej). Średnie przeżycie chorych na uogólnionego RCC wynosi około 12 miesięcy.^{2,3}

I linia leczenia: korzystne i pośrednie rokowanie – stosuje się cytokiny, sunitynib, pazopanib, bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem, sorafenib. W niekorzystnym rokowaniu – temsylolimus oraz inne leki.²

II linia leczenia: sorafenib, pazopanib, ewerolimus, leczenie sekwencyjne inhibitorami kinaz tyrozynowych.^{2,3}

Opis wnioskowanego świadczenia

Pazopanib jest lekiem przeciwnowotworowym, inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGFR)-1, -2, i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)- α i $-\beta$ oraz receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT). Jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. Renal Cell Carcinoma (RCC)) oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC).^{2,3}

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego.^{2,3}

Dotychczas pazopanib był finansowany wyłącznie w ramach tzw. zgód indywidualnych dyrektorów oddziałów wojewódzkich NFZ (chemioterapia niestandardowa). Łączna wartość wydanych zgód dla substancji czynnej pazopanib w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa wyniosła na rok 2010 ponad ■■■ PLN, podobnie jak na I kwartał 2011 roku.^{2,3}

Komparatorami uwzględnionymi w analizach dotyczących I linii leczenia był wyłącznie sunitynib oraz interferon α . Wykluczono natomiast bewacyzumab oraz temsyrolimus uzasadniając to negatywnymi rekomendacjami Prezesa AOTM. W analizach dotyczących II linii leczenia uwzględniono jako komparator wyłącznie sorafenib. Wykluczono ewerolimus uzasadniając to brakiem przesłanek dla zastosowania komparacji ewerolimusu względem pazopanibu w raporcie HTA tzn. utrudnionym dostępem do leków nowej generacji w terapii II i kolejnych linii, ograniczonym do indywidualnej zgody płatnika w ramach chemioterapii niestandardowej. Ponadto autorzy raportu donoszą, iż „w aktualnych rekomendacjach klinicznych jest on zalecany wyłącznie do zastosowania w II linii terapii po TKI. W badaniu klinicznym III fazy dla ewerolimusu populację badaną stanowili pacjenci, u których wystąpiła progresja po leczeniu sorafenibem i/lub sunitynibem, jak również dozwolone było wcześniejsze leczenie bewacyzumabem i interferonem. W związku z powyższym na chwilę obecną brak przesłanek dla zastosowania komparacji ewerolimusu względem pazopanibu w raporcie HTA. Dobór komparatorów wydaje się niewystarczający, tym bardziej, że zarówno eksperci kliniczni jak i wytyczne kliniczne wskazują jako opcje terapeutyczne bewacyzumab w skojarzeniu z IFN α oraz temsyrolimus w I linii leczenia, a ewerolimus w II linii leczenia.^{2,3}

Polskie rekomendacje kliniczne

I linia leczenia – kategoria korzystnego i pośredniego rokowania: u chorych na jasnokomórkowego RCC w stadium zaawansowanym zastosowanie IFN α można rozważać wyłącznie w populacji pacjentów należących do grupy korzystnego rokowania z przerzutami ograniczonymi do płuc. W pierwszej linii leczenia chorych na RCC z niskim i pośrednim ryzykiem wykazano wyraźną skuteczność sunitynibu w porównaniu z monoterapią interferonem α i pazopanibu w stosunku do placebo. W dwóch badaniach stwierdzono również przewagę bewacyzumabu skojarzonego z interferonem a nad samym interferonem a, ale znamienna różnica dotyczyła wyłącznie czasu wolnego od progresji. Ostateczna decyzja powinna uwzględniać łączny wpływ kolejnych linii leczenia oraz ryzyko działań niepożądanych.²

I linia leczenia – kategoria niekorzystnego rokowania. W ramach pierwszej linii leczenia można rozważać stosowanie sunitynibu i bewacyzumabu – w badaniach z losowym doбором chorych wykazano znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby pod wpływem sunitynibu w porównaniu z interferonem a-2a (odpowiednio – 11 i 5 miesięcy) oraz bewacyzumabu stosowanego łącznie z interferonem a-2a w porównaniu z samym interferonem a-2a (odpowiednio – 10 i 5 miesięcy), natomiast różnice w zakresie czasu całkowitego przeżycia nie były istotne. W cytowanych badaniach większość stanowili chorzy na raka jasnokomórkowego z grupy pośredniego rokowania (1–2 czynniki ryzyka), co ogranicza przeniesienie wniosków na kategorie korzystnego i niekorzystnego rokowania. Podczas stosowania obu wymienionych leków występują działania niepożądane (sunitynib – hipotyreoza, biegunka, zespół zmęczenia, niedokrwistość, trombocytopenia, limfocytopenia, nadciśnienie tętnicze, zapalenia błon śluzowych, wysypka;

bewacyzumab — zespół zmęczenia, nadciśnienie tętnicze, krwawienia, białkomocz), które u części chorych powodują konieczność przerwania terapii. Kwalifikacja do leczenia powinna uwzględniać wspomniane ryzyko. Dodatkowym utrudnieniem jest całkowity brak czynników o znaczeniu predykcyjnym (obiektywna odpowiedź — jedynie 30–40% chorych), a także wysoki koszt obydwu leków. Należy również podkreślić, że dotychczas nie potwierdzono znamiennego wpływu obu leków na czas przeżycia całkowitego.²

II linia leczenia

U chorych na RCC, u których w pierwszej linii leczenia stosowano cytokiny, i pozostających — mimo progresji choroby — w bardzo dobrym stanie sprawności ogólnej należy przede wszystkim rozważyć podjęcie leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej — sorafenibem lub pazopanibem. Wprawdzie terapia ewerolimusem wpływa na znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji u chorych wcześniej otrzymujących sunitynib lub sorafenib, jednak rzeczywista korzyść kliniczna jest niewielka. Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi ewerolimus pozostaje jednak opcją terapeutyczną u chorych w dobrym stanie ogólnym, u których doszło do progresji po stosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych VEGFR. Sekwencyjne podawanie inhibitorów kinaz w rutynowej praktyce klinicznej nie znajduje uzasadnienia.³

W badaniu z losowym doborem chorych wykazano, że zastosowanie sorafenibu u pacjentów z grupy pośredniego i korzystnego rokowania po niepowodzeniu wcześniejszej immunoterapii prowadzi do znamiennego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji oraz czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z placebo (odpowiednio — 6 i 3 miesiące oraz 19 i 16 miesięcy). Zastosowanie sorafenibu można rozważać w ramach drugiej linii leczenia chorych na jasnokomórkowego raka nerki po wcześniejszej immunoterapii, przy czym zastosowanie leku ograniczają zastrzeżenia podobne do wspomnianych wcześniej (działania niepożądane o profilu zbliżonym do sunitynibu, brak czynników predykcyjnych, wysoki koszt leku).³

Efektywność kliniczna

Do analizy skuteczności klinicznej autorzy włączyli badania pierwotne przeprowadzone z randomizacją oraz doniesienia konferencyjne opisujące dalsze wyniki tych badań. W przypadku braku prób klinicznych „head-to-head” wykonywano porównanie pośrednie przez wspólny komparator (interferon i placebo) metodą Buchera.^{2,3}

Autorzy nie odnaleźli prób klinicznych bezpośrednio porównujących pazopanib z interferonem i sunitynibem. Randomizowane badanie 3 fazy – COMPARZ, bezpośrednio porównujące sunitynib z pazopanibem w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki jest w trakcie trwania. Celem wykonania porównania pośredniego włączono próby kliniczne z randomizacją oceniające sunitynib z interferonem i interferon z kontrolą w I linii leczenia. Autorom nie udało się zidentyfikować publikacji, które bezpośrednio porównywałyby interferon z placebo. Jako kontrolę uznano zatem postępowanie nieimmunoterapeutyczne o nieudowodnionej skuteczności w terapii raka nerki. Wśród odnalezionych publikacji taką kontrolę stanowiły doustne leki hormonalne (medroksyprogesteron) oraz winblastyna, które autorzy potraktowali jak placebo ze względu na wysoce prawdopodobny brak efektu leczenia tymi związkami. W związku z powyższym, zdaniem autorów raportu, wyniki porównania pośredniego pazopanib vs interferon należy traktować z dużym ograniczeniem.²

Do analizy skuteczności klinicznej autorzy włączyli jedno wieloośrodkowe badanie z randomizacją: VEG105192 opisane w Sternberg 2010. Oceniało ono skuteczność i bezpieczeństwo pazopanibu w I i II linii leczenia pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerki, o przeważającej histologii jasnokomórkowej, w porównaniu do placebo, przy zastosowaniu podwójnego zaślepienia. Chorzy w grupie placebo, u których wystąpiła progresja choroby, mogli otrzymać pazopanib i włączani byli do badania otwartego VEG107769. Wyniki wstępne tego badania (odcięcie danych: maj 2008) opisano w doniesieniu konferencyjnym Hawkins 2009. Ponadto, odnaleziono dwa doniesienia konferencyjne, Sternberg 2010a oraz Sternberg 2011, prezentujące odpowiednio końcowe wyniki analizy przeżycia całkowitego, jak również uaktualnione dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pazopanibu u chorych uczestniczących w badaniu VEG105192.

Odnaleziono także badanie Hutson 2010, które zaplanowano jako próbę z randomizacją oceniającą pazopanib w I i II linii leczenia przerzutowego raka nerkowokomórkowego w porównaniu do placebo. Jednak w czasie trwania badania Hutson 2010, po przeprowadzeniu wstępnej analizy częstości odpowiedzi (RR, ang. response rate), okazało się, że u pacjentów występowała silna odpowiedź na leczenie pazopanibem (RR = 38% u pierwszych 60 chorych). Bazując na tych wynikach oraz rekomendacjach niezależnej komisji monitorującej dane (Independent Data Monitoring Committee) wstrzymano randomizację pacjentów i u wszystkich włączonych osób kontynuowano terapię pazopanibem bez zaślepienia. Ostatecznie wyniki tej próby klinicznej przedstawiono tylko dla łącznej grupy pazopanibu. Metodyka tego badania typu discontinuation study zakładała stosowanie pazopanibu przez 12 tygodni u wszystkich chorych, a następnie randomizację tylko tych z chorobą stabilną do grupy kontynuującej pazopanib lub otrzymujących placebo. U chorych z odpowiedzią na leczenie w 12 tygodniu z założenia kontynuowano pazopanib. Ze względu na rezygnację ze stosowania randomizacji i podawania u części chorych placebo, wyniki badania Hutson 2010 uniemożliwiają porównawczą ocenę pazopanibu. Ze względu jednak na obecność tylko jednego badania z randomizacją, wyniki próby klinicznej Hutson 2010 włączono do analizy bezpieczeństwa oraz częściowo do oceny skuteczności, celem uwiarygodnienia rezultatów obserwowanych w badaniu VEG105192. Należy zaznaczyć, że szybki przegląd systematyczny bez ograniczenia na metodykę badania klinicznego wykazał, że są to jedyne badania kliniczne dotyczące pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego.^{2,3}

Odnaleziono także badanie I fazy Hurwitz 2009, niemniej stosowano w nim pazopanib u pacjentów o różnych typach raka (pacjenci z rakiem nerki stanowili 19% - był to najliczniej reprezentowany typ nowotworu wśród pacjentów włączonych do badania), ponadto lek stosowano w różnych dawkach (od 5 mg do 2000 mg) nie podając wyników dotyczących bezpieczeństwa w podgrupach.³

W podgrupie chorych wcześniej nieleczonych systemowo (Sternberg 2010) stosowanie pazopanibu w I linii leczenia wiązało się ze znamienym wydłużeniem przeżycia bez progresji: mediana czasu przeżycia bez progresji u pacjentów leczonych pazopanibem wyniosła 11,1 miesiąca w porównaniu do 2,8 miesiąca w grupie placebo; natomiast hazard względny wyniósł 0,40 (95% CI: 0,27 - 0,60) i był istotny statystycznie ($p < 0,0001$).

Wśród pacjentów wcześniej leczonych cytokinami (II linia) mediana czasu przeżycia bez progresji wyniosła w grupie otrzymującej pazopanib 7,4 miesiąca natomiast w grupie otrzymującej placebo – 4,2 miesiąca. Pazopanib zmniejszał ryzyko wystąpienia progresji choroby w danym punkcie czasowym o 46% w porównaniu do grupy placebo: HR = 0,54 (95% CI: 0,35- 0,84), co było wynikiem znamienym statystycznie ($p < 0,001$).^{2,3}

Ostateczne wyniki oceny przeżycia całkowitego przedstawiono dla populacji ogólnej (bez podziału na I i II linię) w doniesieniu konferencyjnym Sternberg 2010a. Mediana przeżycia całkowitego była większa w przypadku chorych otrzymujących pazopanib i wyniosła 22,9 miesięcy, w porównaniu do 20,5 miesiąca w grupie placebo. Hazard względny wskazywał na nieznamienne zmniejszenie ryzyka zgonu w jednostce czasu w przypadku leczenia pazopanibem: HR = 0,91 (95% CI: 0,71- 1,16), $p = 0,224$. Z uwagi na możliwość przechodzenia pacjentów z placebo do grupy pazopanibu po progresji, przeprowadzono dodatkową ocenę, wykorzystując dwie metody statystyczne: IPCW (z ang. inverse probability of censoring weighted) oraz RPSFT (z ang. rank preserving structural failure time). W przypadku analizy metodą IPCW odnotowano istotny efekt w przypadku leczenia pazopanibem: HR = 0,504 (95% CI: 0,315;- 0,762; $p = 0,002$). W przypadku wykorzystania metody RPSFT odnotowano nieznamienną redukcję ryzyka zgonu istotnych statystycznie wyników (HR = 0,43; 95% CI: 0,22- 1,39; $p = 0,172$). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu Hutson 2010 wyniosła wg badaczy 43,1 (CI95%: 29,6-59,3). U 63% pacjentów wystąpiła progresja choroby lub śmierć.^{2,3}

Wśród chorych wcześniej nieleczonych pazopanib (I linia) zwiększał szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi w porównaniu do placebo: OR = 11,56 (95% CI: 3,49 - 59,66); NNT = 4 (95% CI: 3; 6). Wynik jest istotny statystycznie. W podgrupie leczonej wcześniej cytokinami (II linia) podawanie pazopanibu zamiast placebo, zwiększa szansę uzyskania ogólnej odpowiedzi: OR =

13,20 (95% CI: 3,19- 115,72); NNT = 4 (95% CI: 3- 7). Mediana czasu trwania odpowiedzi u pacjentów przyjmujących pazopanib wyniosła 58,7 tygodni (95% CI: 52,1 - 68,1), natomiast mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi w tej grupie wyniosła 11,9 tygodni dla obu linii leczenia (95% CI: 9,4 -12,3).^{2,3}

W badaniu Hutson 2010 w I linii stwierdzono 34% (26% - 41%) odpowiedzi na leczenie pacjentów wcześniej nieleczonych. W II linii – 37% (26%-49%). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 68 tygodni.^{2,3}

Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire), EQ-5D oraz jego wizualnej skali analogowej. Różnice między grupami w ostatnim punkcie pomiarowym (48 tydzień obserwacji) wyniosły: -0,67 (95% CI: -6,48- 5,14) w przypadku kwestionariusza QLQ-C30 ($p = 0,82$); 0,03 (95% CI: -0,03- 0,10) w przypadku EQ-5D ($p = 0,33$) oraz -1,97 (95% CI: -9,02- 5,09) w przypadku skali VAS ($p = 0,58$). Nie wykazano znamiennych różnic między grupami. W pozostałych punktach czasowych, w których oceniano jakość życia również nie uzyskano istotnych statystycznie wyników.^{2,3}

Wykonano porównania pośrednie dla pazopanibu vs interferonu i pazopanibu vs sunitynibu (w I linii leczenia) oraz pazopanibu vs sorafenibu (w II linii leczenia).^{2,3}

Pazopanib vs interferon (via placebo) w I linii leczenia

Po stronie pazopanibu wykorzystano dane z badania VEG105192 po stronie interferonu rozpatrywano 5 prób klinicznych z randomizacją: Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC (Ritchie 1999) oraz PERCY (Negrier 2007). Badania te nie porównywały interferonu z placebo, lecz z kontrolą (medroksyprogesteron oraz winblastyna), która została uznana za równoważną placebo. Pierwsze trzy próby kliniczne oceniały stosunkowo niewielką populację pacjentów (60, 89 oraz 160), natomiast badania MRC oraz PERCY włączały odpowiednio 335 oraz 245 pacjentów (dla badania PERCY – suma w grupie interferonu oraz medroksyprogesteronu; całkowita liczba pacjentów wynosiła 492). Łącznie, w badaniach tych w interesujących ramionach oceniono 889 pacjentów.²

W żadnym z przeprowadzonych porównań pośrednich nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pazopanibem a interferonem w przeżyciu całkowitym – hazard względny w większości z przeprowadzonych porównań pośrednich nie osiągnął poziomu znamienności statystycznej. W przypadku podstawowego porównania, obejmującego wyniki w I linii leczenia z publikacji Sternberg 2010 (pazopanib) oraz metaanalizy z uwzględnieniem publikacji Negrier 2007 (interferon), porównanie pośrednie wykazało istotne różnice pomiędzy pazopanibem a interferonem. Ryzyko wystąpienia progresji choroby w danym punkcie czasowym było prawie o 50% niższe w przypadku leczenia pazopanibem w porównaniu do interferonu - HR = 0,57 (95% CI: 0,37; 0,88) i wynik ten był istotny statystycznie. W przypadku, gdy do porównania pośredniego wykorzystano metaanalizę danych z badań oceniających skuteczność interferonu bez wyników z badania PERCY (Negrier 2007), wynik również wskazywał na większą skuteczność pazopanibu i nadal był istotny statystycznie: HR = 0,62 (95% CI: 0,39- 0,96). Pazopanib oraz interferon wykazywały podobną skuteczność: nie stwierdzono istotnych różnic w szansie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie pomiędzy obydwoma grupami.²

Pazopanib vs sunitynib (via placebo i interferon) w I linii leczenia

W tym porównaniu pośrednim dane po stronie pazopanibu stanowił wynik jego porównania pośredniego z interferonem (przez placebo), natomiast po stronie sunitynibu wykorzystano dane z badania Motzer 2007, które porównywało bezpośrednio sunitynib z interferonem. Wyniki porównań pośrednich nie osiągnęły w większości przypadków poziomu istotności statystycznej. W przypadku porównania pośredniego pazopanibu z sunitynibem, nie odnotowano istotnych statystycznie wyników w żadnym z przeprowadzonych porównań – obliczone hazardy względne w żadnym przypadku nie osiągnęły granicy istotności statystycznej. Porównanie pośrednie w żadnym z rozpatrywanych przypadków nie wykazało różnic pomiędzy pazopanibem a sunitynibem – iloraz szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w żadnym przypadku nie osiągnął progu istotności statystycznej.²

Pazopanib vs sorafenib (via placebo) w II linii leczenia

Porównanie to przeprowadzono dla drugiej linii leczenia, wykorzystując dane z dwóch badań. Po stronie pazopanibu było to badanie VEG105192, natomiast sorafenibu – badanie TARGET (badanie Ratain 2006 nie prezentowało danych, które mogłyby zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim). Oba badania były dużymi, wielośrodkowymi próbami klinicznymi (435 pacjentów w badaniu VEG105192, 903 w badaniu TARGET) z randomizacją, które porównywały skuteczność oraz bezpieczeństwo odpowiednio pazopanibu oraz sorafenibu w stosunku do placebo, u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, którzy wykazali progresję choroby po wcześniejszym schemacie leczenia (pacjenci w II linii leczenia). W przypadku badania VEG105192 włączono pacjentów w obu liniach leczenia, jednak podano wyniki osobno dla każdej z nich (dla niektórych punktów końcowych). W obu badaniach w ocenie odpowiedzi na leczenie stosowano się do kryteriów RECIST, i była ona przeprowadzana zarówno przez badaczy, jak i niezależną komisję. Pacjenci włączeni do tych prób klinicznych byli w podobnym wieku (mediana około 60 lat dla obu badań), a większość z nich stanowili mężczyźni (około 71% w obu badaniach). Zarówno w badaniu VEG105192, jak i badaniu TARGET, około 90% włączonych pacjentów miało wykonaną nefrektomię. Istotnie statystycznie wyniki odnotowano jedynie w przypadku uwzględnienia po stronie pazopanibu końcowego wyniku oceny przeżycia całkowitego (doniesienie konferencyjne Sternberg 2010a). W przypadku pozostałych porównań nie odnotowano istotnych statystycznie wyników. W wyniku porównania pośredniego nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności pazopanibu w stosunku do sorafenibu – żaden z obliczonych hazardów względnych progresji choroby nie osiągnął znamienności statystycznej. Porównanie pośrednie nie wykazało różnic w skuteczności pazopanibu w porównaniu do sorafenibu pod względem uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie – szanse uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie były podobne w przypadku obu leków (żaden wynik OR nie był istotny statystycznie). Porównanie pośrednie skuteczności klinicznej pazopanibu z sorafenibem w II linii leczenia nie wykazało znamiennych różnic w przeżyciu bez progresji choroby i obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Istotnie statystycznie wyniki odnotowano jedynie w przypadku oceny przeżycia całkowitego, przy uwzględnieniu po stronie pazopanibu końcowego wyniku oceny przeżycia całkowitego (doniesienie konferencyjne Sternberg 2010a).³

Informacje z innych źródeł

Odnaleziono abstrakt konferencyjny McCann 2010 (wskazany również przez eksperta klinicznego), w którym autor przeprowadza porównanie pośrednie (metodą dopasowanego porównania pośredniego - adjusted indirect comparison) pomiędzy pazopanibem i innymi opcjami terapeutycznymi. Przeżycie wolne od progresji HR w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych wynosi dla porównania pazopanib vs sunitynib 0,93 (CI95%: 0,56-1,56), dla porównania pazopanib vs bewacyzumab + IFN – 0,79 (CI95%: 0,48-1,32) w I linii leczenia oraz dla porównania pazopanib vs sorafenib w II linii leczenia – 0,98 (CI95%: 0,61-1,58).^{2,3}

Prescrire

Jedynie dostępne badanie kliniczne nie wykazało zauważalnych korzyści zdrowotnych. Przeciwnie, lek wywoływał poważne działania niepożądane. Częstoskurcze typu torsade de pointes i śmiertelną hepatotoksyczność odnotowywano również w badaniach przed wprowadzeniem leku na rynek. Należy unikać przechodzenia na terapię pazopanibem, a kontynuować leczenie przy pomocy dostępnych leków takich jak IFN α , pomimo jego ograniczeń. W związku z powyższym opinia autorów Prescrire odnośnie stosowania leku pazopanib w RCC była negatywna.^{2,3}

LBI Ludwig Boltzmann Institut

Brak danych na temat bezpośrednich porównań pomiędzy pazopanibem a pozostałymi opcjami terapeutycznymi oraz danych na temat całkowitego czasu przeżycia, co uniemożliwia obecnie jednoznaczne wskazanie najodpowiedniejszej terapii. Niezbędne dane powinno dostarczyć badanie head-to-head COMPARZ (pazopanib vs sunitynib).^{2,3}

Odnaleziono również 5 badań klinicznych w toku porównujących pazopanib z sunitynibem lub placebo.^{2,3}

Bezpieczeństwo stosowania

Ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pazopanibu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (całkowita liczba pacjentów n=586) przeprowadzono na podstawie danych zebranych w kluczowym badaniu u pacjentów z rakiem nerki (VEG105192, n=290), w badaniu będącym przedłużeniem poprzedniego badania (VEG107769, n=71) oraz w uzupełniającym badaniu II fazy (VEG102616, n=225).

Najważniejsze ciężkie działania niepożądane obejmowały: przemijające napady niedokrwienne, udar niedokrwienno-mózgowy, niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia czynności serca, perforacje i przetoki w przewodzie pokarmowym, wydłużenie odstępu QT oraz krwotoki z płuc, z przewodu pokarmowego i do mózgu, przy czym wszystkie te działania niepożądane obserwowano u < 1% leczonych pacjentów.

Do zdarzeń prowadzących do zgonu, które uznano za potencjalnie związane ze stosowaniem pazopanibu, należały: krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z płuc/krwiopłucie, zaburzenia czynności wątroby, perforacja przewodu pokarmowego i udar niedokrwienno-mózgowy. Do najczęstszych działań niepożądanych (występujących u co najmniej 10% pacjentów) dowolnego stopnia należały: biegunka, zmiana koloru włosów, nadciśnienie tętnicze, nudności, uczucie zmęczenia, jadłowstręt, wymioty, zaburzenia smaku, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.⁴

Większość działań niepożądanych odnotowanych w badaniu VEG105192 w I linii leczenia to działania niepożądane 1. lub 2. stopnia ciężkości. Częstość występowania działań niepożądanych dowolnego stopnia, na podstawie badania Sternberg 2010a, wyniosła w grupie pazopanibu 97%, a w grupie placebo 74%. Większość działań niepożądanych odnotowanych w badaniu VEG105192 to działania niepożądane 1. lub 2. stopnia ciężkości. Najczęstszymi działaniami niepożdanymi w jakimkolwiek stopniu ciężkości w grupie chorych stosujących pazopanib były: biegunka (52%), nadciśnienie (40%), zmiana koloru włosów (38%), nudności (26%), anoreksja (24%) lub wymioty (21%). Natomiast do najczęstszych działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. w tej grupie należały: nadciśnienie (4%) i biegunka (4%). Ponadto zdarzenia niepożądane stopnia 5 (skutkujące zgonem) występowały w grupie pazopanibu z częstością 4% oraz grupie placebo – 3%. Z powodu zdarzeń niepożądanych badanie przerwało 41 (14%) pacjentów w grupie pazopanibu, oraz 5 pacjentów (3%) w grupie placebo.⁴

Porównanie pośrednie: pazopanib vs interferon w I linii leczenia

W przypadku porównania pazopanibu z interferonem działaniami niepożdanymi występującymi u co najmniej 5% chorych w jednym z ramion (interferon) były: anemia, zmęczenie, gorączka i neutropenia. Różnice w częstości występowania powyższych działań niepożądanych nie były istotne statystycznie.²

Porównanie pośrednie: Pazopanib vs sunitynib w I linii leczenia

Wszystkie działania niepożądane przedstawione w poniższym porównaniu pośrednim pazopanibu i sunitynibu występowały w ramieniu sunitynibu z częstością wyższą niż 5%. Różnice w częstości występowania powyższych działań niepożądanych nie były istotne statystycznie.²

Porównanie pośrednie: Pazopanib vs sorafenib w II linii leczenia

Zespół ręka-stopka był jedynym działaniem niepożdanym występującym u co najmniej 5% chorych w jednym z ramion (sorafenib) porównania pazopanibu i sorafenibu, tylko dla tego działania niepożdanego autorzy przeprowadzili porównanie pośrednie metodą Buchera. W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono różnic między terapią pazopanibem a sorafenibem pod względem częstości występowania zespołu ręka-stopka w 3. lub 4. stopniu ciężkości: RR = 0,035 (95% CI: 0,001- 2,228) i wynik ten nie był istotny statystycznie. W porównaniu do sorafenibu, pazopanib zmniejszył ryzyko zgonu w danym czasie o 43% – hazard względny wyniósł 0,57 (95% CI: 0,36; 0,92) i wynik ten był znamieny statystycznie. Ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu ciężkości było znamienne niższe w grupie pazopanibu w porównaniu z sorafenibem: 0,44 (95% CI: 0,26; 0,74). Powyższe oznacza, że ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości jest o 56% niższe w przypadku

terapii pazopanibem w porównaniu do terapii sorafenibem. Wartość NNT wyniosła 35, co oznacza, że lecząc 35 pacjentów pazopanibem zamiast sorafenibem, unikniemy jednego dodatkowego przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego w stopniu 3. lub 4.³

Efektywność kosztowa

Analizę wykonano w oparciu o model farmakoekonomiczny udostępniony przez podmiot odpowiedzialny z przeznaczeniem do adaptacji (PAI 2009, PAI 2009a), wykorzystany pierwotnie w analizie z perspektywy brytyjskiego systemu opieki zdrowotnej. Komparatorami uwzględnionymi w analizach dotyczących I linii leczenia był wyłącznie sunitynib oraz interferon α . Wykluczono natomiast bewacyzumab oraz temsyrolimus uzasadniając to negatywnymi rekomendacjami Prezesa AOTM. Dobór komparatorów wydaje się niewystarczający, tym bardziej, że zarówno eksperci kliniczni jak i wytyczne kliniczne wskazują jako opcje terapeutyczne bewacyzumab w skojarzeniu z IFN α oraz temsyrolimus. W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika w ramach realizacji świadczeń finansowanych ze środków publicznych związanych z leczeniem pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Ustalenie kosztów jednostkowych dla zasobów zużywanych w procesie leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia, publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ. Podmiot odpowiedzialny zaproponował wydłużenie okresu terapii charytatywnej w przypadku refundacji leku w ramach TPZ z ■■■ do ■■■ dni, tj. ■■■.^{2,3}

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta). Pacjent ponosi część kosztów farmakoterapii przeciwbólowej. Większość z tych leków w chorobach przewlekłych wydawanych jest bezpłatnie lub za odpłatnością ryczałtową, więc nie stanowią one znaczącego obciążenia finansowego dla chorych. W analizie podstawowej przyjęto horyzont czasowy 10 lat dla I linii leczenia i 5 lat dla II linii leczenia. Zasadność przyjętego horyzontu potwierdzono poprzez analizę krzywych przeżycia oszacowanych w modelu. Z uwagi na konieczność ekstrapolacji wyników skuteczności klinicznej poza horyzont analizy przeżycia w badaniu VEG105192, analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono dodatkowo w horyzoncie pośrednim, odpowiadającym maksymalnemu okresowi obserwacji w osiowym badaniu dla pazopanibu. Horyzont ten ustalono na poziomie 22 miesięcy, tj. maksymalnego okresu obserwacji w grupie pazopanibu odczytanego z krzywych przeżycia w publikacji Sternberg 2010.^{2,3}

Ocenę porównawczą pazopanibu z interferonem α w I linii leczenia przeprowadzono metodą analizy kosztów-użyteczności (ang. Cost-Utility Analysis, CUA). Jako, że dodatkową miarę wyniku zdrowotnego stanowiły zyskane lata życia, równoległe wykonano analizę kosztów-efektywności (ang. Cost-Effectiveness Analysis, CEA). Z uwagi na brak udowodnionych różnic w skuteczności między rozważanymi inhibitorami wielokinazowymi, porównawczą analizę pazopanibu z sunitynibem przeprowadzono w ramach analizy minimalizacji kosztów, przyjmując w modelu jednakowe wartości parametrów skuteczności dla ocenianych interwencji i porównując jedynie całkowite koszty leczenia. Dla rozważanych w raporcie wskazań wykonano także analizę kosztów-konsekwencji, w ramach której zestawiono szczegółowe elementy kosztów i efektów uzyskanych na drodze modelowania. Model adaptowano do warunków polskich m.in. w zakresie oceny kosztów i zużytych zasobów, a parametry związane ze skutecznością kliniczną oparto na przeprowadzonej równoległe analizie efektywności klinicznej.^{2,3}

Wyniki analizy kosztów-konsekwencji: koszty pazopanibu stanowią około ■■■% łącznych kosztów u pacjentów stosujących leczenie I linii zaawansowanego RCC z udziałem pazopanibu. Udział substancji czynnej w łącznych kosztach bezpośrednich raka nerkowokomórkowego jest zbliżony w grupie sunitynibu (ok. ■■■%), natomiast koszty nabycia interferonu stanowią połowę (■■■%) łącznych kosztów u pacjentów stosujących standardową immunoterapię. Średni czas trwania leczenia inhibitorami wielokinazowymi (pazopanib, sunitynib) w modelu, zgodny z przebiegiem krzywej PFS i założoną maksymalną długością leczenia, wyniósł 12,0 miesięcy i jest zbliżony do publikowanych median PFS w badaniach RCT: 11 miesięcy dla pazopanibu (badanie VEG105192) i 11 miesięcy (także mediana czasu trwania leczenia) dla sunitynibu (Motzer 2009). W konsekwencji założenia jednakowej skuteczności inhibitorów wielokinazowych w zakresie przeżycia bez progresji i przeżycia całkowitego,

jedynie koszty różniące dla pazopanibu i sunitynibu stanowią: koszty zakupu leków (niższe w grupie pazopanibu o ■ PLN/pacjenta) i koszty działań niepożądanych (niższe o ■ PLN/pacjenta dla pazopanibu). Stosowanie inhibitorów wielokinazowych zamiast immunoterapii interferonem α wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym w wysokości ■ lat bez progresji choroby, ■ lat życia oraz ■ QALY, licząc w wartościach niedyskontowanych.^{2,3}

Pazopanib vs IFN α w I linii leczenia (analiza kosztów-żyteczności): koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY) w wyniku zastosowania pazopanibu zamiast interferonu α wynosi ■ PLN z perspektywy płatnika. Wynik znajduje się powyżej hipotetycznego progu opłacalności dla technologii lekowych w Polsce, ustalonego na poziomie 3x PKB per capita za QALY (ok. ■ PLN) dla strategii kosztowo-efektywnych.²

Analiza kosztów-efektywności w I linii leczenia: koszt zyskania roku życia (LYG) w wyniku zastosowania pazopanibu zamiast BSC wynosi ■ PLN z perspektywy płatnika. Koszt uzyskania roku życia w pełnej jakości w przypadku zastosowania pazopanibu zamiast IFN α u dotychczas nieleczonych pacjentów z zaawansowanym RCC waha się w granicach od ■ PLN w scenariuszu optymistycznym do ■ PLN w scenariuszu pesymistycznym (zmiana od ■% do ■% względem scenariusza podstawowego).²

Pazopanib vs sunitynib w I linii leczenia: z uwagi na wykazaną w analizie efektywności klinicznej porównywalną skuteczność inhibitorów wielokinazowych, porównanie pazopanibu z sunitynibem przeprowadzono metodą analizy minimalizacji kosztów. Założenie w modelu identycznych parametrów skuteczności dla inhibitorów wielokinazowych skutkuje jednakowym przeżyciem bez progresji i w konsekwencji jednakowym czasem trwania aktywnego leczenia w obu grupach. W podstawowych wariantach analizy przyjęto horyzont dożywności (10 lat). Zastosowanie pazopanibu zamiast sunitynibu wiąże się z oszczędnościami z perspektywy płatnika rzędu ■ PLN na pacjenta. Oszczędności te wynikają zarówno z minimalnie niższych (różnica ■ PLN) kosztów substancji czynnej przy założeniu współfinansowania pazopanibu z strony podmiotu odpowiedzialnego, jak i niższych (różnica ■ PLN) kosztów leczenia działań niepożądanych u chorych leczonych pazopanibem. Koszty pazopanibu w przeliczeniu na roczną terapię jednego pacjenta są niższe o ■% niż koszty sunitynibu, a oszczędności uzyskane w ramieniu pazopanibu wynoszą ■ PLN, w zależności od poziomu zużycia przepisanych dawek leków.²

Pazopanib vs BSC (best supportive care) vs sorafenib w II linii leczenia (analiza kosztów-konsekwencji): oszacowano koszt substancji czynnej w przeliczeniu na dzień leczenia na ■ PLN. Koszt pazopanibu - ■ PLN. Koszty nabycia leku pazopanibu stanowią ■% łącznych kosztów u pacjentów stosujących leczenie II linii zaawansowanego RCC z udziałem pazopanibu. Udział substancji czynnej w łącznych kosztach w grupie sorafenibu jest jeszcze wyższy (88%). W konsekwencji założenia jednakowej skuteczności inhibitorów wielokinazowych w zakresie przeżycia bez progresji i przeżycia całkowitego, jedyne koszty różniące dla pazopanibu i sorafenibu stanowią: koszty zakupu leków (niższe w grupie pazopanibu o ■ PLN/pacjenta) i koszty działań niepożądanych (niższe w grupie pazopanibu o ■ PLN/pacjenta). Koszty leczenia działań niepożądanych były znikome we wszystkich grupach, co wynikało z niskiej częstości epizodów stopnia 3-4 w badaniach klinicznych dla pazopanibu, sorafenibu i placebo oraz uwzględnienia w analizie jedynie epizodów występujących w częstości ■% lub więcej w którejkolwiek z grup. Stosowanie inhibitorów wielokinazowych zamiast leczenia wyłącznie objawowego wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym w wysokości ■ lat bez progresji choroby, ■ lat życia oraz ■ QALY, licząc w wartościach niedyskontowanych. Koszty działań niepożądanych obliczono jako iloczyn częstości występowania poszczególnych działań (obserwowanych w badaniach RCT) oraz oszacowanego jednostkowego kosztu leczenia epizodu. W analizie uwzględniono działania niepożądane stopnia 3-4, występujące z częstością ■% lub więcej w przynajmniej jednym z porównywanych ramion modelu (pazopanib, sunitynib i interferon α). Częstości poszczególnych działań niepożądanych włączonych do analizy efektywności klinicznej. Założono, że koszt leczenia pojedynczego epizodu jest niezależny od otrzymanego leczenia przeciwnowotworowego, a działania niepożądane występują w pierwszym miesiącu od wprowadzenia terapii. Jedynym uwzględnionym działaniem niepożądanim w analizie

dla leczenia drugiej linii RCC była erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, występująca z częstością przekraczającą ■■■% w grupie sorafenibu.³

Pazopanib vs BSC w II linii leczenia (analiza kosztów-użyteczności): uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY) w wyniku zastosowania pazopanibu zamiast leczenia wyłącznie objawowego będzie kosztować płatnika ■■■ PLN. Wynik znajduje się poniżej hipotetycznego progu opłacalności dla technologii lekowych w Polsce, ustalonego na poziomie 3x PKB per capita za QALY (ok. ■■■ PLN) dla strategii kosztowo-efektywnych.³

Pazopanib vs BSC w II linii leczenia (analiza kosztów-efektywności): koszt zyskania roku życia (LYG) w wyniku zastosowania pazopanibu zamiast BSC wynosi ■■■ PLN z perspektywy płatnika.³

Analiza scenariuszy: optymistycznego i pesymistycznego dla II linii leczenia pazopanibem

Koszt uzyskania roku życia w pełnej jakości w przypadku zastosowania pazopanibu zamiast BSC u pacjentów z zaawansowanym otrzymujących uprzednio cytokiny waha się od ■■■ PLN w scenariuszu optymistycznym do ■■■ PLN w scenariuszu pesymistycznym (zmiana od ■■■% do ■■■% względem stanu podstawowego). Znaczący rozrzut wyników w scenariuszach wynika z niepewności w oszacowaniu hazardu względnego zgonu dla pazopanibu (podstawowy HR zgonu dla pazopanibu, uzyskany w analizie wtórnej IPCW badania VEG105192 jest znacznie niższy niż konserwatywne oszacowanie pesymistyczne nie skorygowane o efekt cross-over w grupie placebo).³

Pazopanib vs sorafenib w II linii leczenia - analiza minimalizacji kosztów

Z uwagi na wykazany w analizie efektywności klinicznej brak różnic w efektywności klinicznej między inhibitorami wielokinazowymi, porównanie pazopanibu z sorafenibem przeprowadzono metodą analizy minimalizacji kosztów. Założenie w modelu identycznych parametrów skuteczności dla inhibitorów wielokinazowych skutkuje jednakowym przeżyciem bez progresji i w konsekwencji jednakowym czasem trwania aktywnego leczenia w obu grupach. W podstawowych wariantach analizy przyjęto horyzont dożywności (5 lat). Zastosowanie pazopanibu zamiast sorafenibu wiąże się z oszczędnościami z perspektywy płatnika rzędu ■■■ PLN. Różnice w kosztach między porównywanymi strategiami leczenia wynikają niemal wyłącznie ze znacznie niższego kosztu pazopanibu w stosunku do aktualnej wyceny sorafenibu stosowanego w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.³

Informacje z innych źródeł: NICE

W analizie wrażliwości wartości ICER wahały się od 21 600 GBP do 72 300 GBP / QALY dla porównania pazopanib vs interferon- α w I linii leczenia i od 1 790 GBP do 5 330 GBP dla QALY dla porównania pazopanib vs sunitynib. Komisja zaakceptowała HR na poziomie 0,501 (obliczony metodą RPSFT). Wartości ICER dla analizy podstawowej wyniosły (uwzględniając 12.5% obniżkę ceny) w porównaniu pazopanib vs BSC – 33 000 GBP, w porównaniu pazopanib vs interferon- α – 38 900 GBP, a dla porównania pazopanib vs sunitynib of 1 790 GBP na zyskane QALY. Koszty inkrementalne wynosiły odpowiednio 32 200 GBP, 27 900 GBP, oraz 122 GBP natomiast różnice QALY odpowiednio 0,979, 0,717 oraz 0.068. Komisja uznała te oszacowania za właściwe. W przypadku analizy ekonomicznej wnioskodawcy, w podstawowym wariancie modelu ekonomicznego przyjęto oszacowania HR z badania VEG105192 dla porównania pazopanib vs placebo, skorygowane o efekt cross-over przy użyciu metody IPCW. Hazard względny obliczony metodą IPCW wyniósł 0,504. W analizie podstawowej przyjęto oszacowania wykorzystane w modelu PenTAG (Thompson Coon 2010), tj. użyteczności 0,78 (PFS) i 0,70 (PPS) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerki.²

Wpływ na budżet płatnika

W celu określenia skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia oceniono analizę wpływu na system ochrony zdrowia złożoną przez podmiot odpowiedzialny. W wynikach przedstawiono całkowite i inkrementalne wydatki płatnika publicznego w populacji stosującej inhibitory wielokinazowe w pierwszych trzech latach od zakładanego rozpoczęcia finansowania pazopanibu ze środków publicznych oraz liczbę pacjentów leczonych w poszczególnych schematach w kolejnych miesiącach trzyletniego horyzontu czasowego. Analizę wykonano oddzielnie w wariantach:

podstawowym (realistycznym), minimalnym i maksymalnym. Celem oceny wpływu zmiany kluczowych parametrów analizy na wyniki i wnioski przeprowadzono dodatkowo analizę wrażliwości. Populacja docelowa pacjentów kwalifikowanych do terapii pierwszego rzutu inhibitorami wielokinazowymi (sunitynib lub pazopanib) w ramach programu terapeutycznego wynosi: ■ osób w wariancie podstawowym, ■ pacjentów w wariancie maksymalnym, ■-■-■ pacjentów rocznie w wariancie minimalnym (wartości zgodne z trendem wzrostu zapadalności na raka nerki). Populacja docelowa pacjentów kwalifikowanych do terapii drugiego rzutu inhibitorami wielokinazowymi (sunitynib lub pazopanib) w ramach programu terapeutycznego wynosi: ■ osób w wariancie podstawowym, ■ pacjentów w wariancie maksymalnym, ■-■-■ pacjentów rocznie w wariancie minimalnym (wartości zgodne z trendem wzrostu zapadalności na raka nerki).^{2,3}

Wariant podstawowy (realistyczny, najbardziej prawdopodobny)

Prognozowane łączne wydatki ponoszone przez płatnika publicznego w związku z finansowaniem leczenia z udziałem inhibitorów wielokinazowych (sunitynibu) w przypadku realizacji scenariusza aktualnego (tj. braku finansowania pazopanibu ze środków publicznych w najbliższych latach) wynoszą: dla I linii leczenia ■ PLN (cena z rabatem i pokrycie kosztów pierwszych 9 tygodni terapii przez producenta) w pierwszym roku, ■ PLN w drugim roku oraz ■ PLN w trzecim roku horyzontu czasowego; dla II linii leczenia ■ PLN (cena z rabatem i pokrycie kosztów pierwszych 9 tygodni terapii przez producenta) w pierwszym roku, ■ PLN w drugim roku oraz ■ PLN w trzecim roku horyzontu czasowego. Prognozowane wydatki ponoszone przez płatnika publicznego na leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego RCC z udziałem inhibitorów wielokinazowych (sunitynibu) w przypadku wprowadzenia finansowania pazopanibu ze środków publicznych w ramach programu terapeutycznego wynoszą dla I linii leczenia: ■ PLN w pierwszym roku, ■ PLN w drugim roku oraz ■ PLN w trzecim roku horyzontu czasowego; dla II linii leczenia ■ PLN w pierwszym roku, ■ PLN w drugim roku oraz ■ PLN w trzecim roku horyzontu czasowego. Zdecydowaną większość kosztów całkowitych (■% w I linii i ■% w II linii) stanowią koszty nabycia pazopanibu i sunitynibu. W przypadku realizacji finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia programu terapeutycznego z zastosowaniem pazopanibu u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki dotychczas nie-leczonych farmakologicznie uzyskuje się oszczędności na poziomie ■ PLN (I linia) i ■ PLN (II linia) w pierwszym roku, ■ (I linia) i ■ PLN (II linia) w drugim roku oraz ■ (I linia) i ■ PLN (II linia) PLN w trzecim roku od rozpoczęcia finansowania pazopanibu ze środków budżetowych. Oszczędności wynikają z niższych kosztów pazopanibu (w I linii w stosunku do sunitynibu oszczędności ■ PLN, ■ PLN i ■ PLN kolejno w 1, 2 i 3 roku) oraz niższych kosztów leczenia działań niepożądanych podczas leczenia pazopanibem (oszczędności ■ PLN w 1 roku i ■ PLN w 2 i 3 roku) oraz równych kosztów podania leków, monitorowania i diagnostyki.^{2,3}

Wariant minimalny

W wariancie minimalnym założono, że populacja aktualnie otrzymująca inhibitory wielokinazowe (sunitynib) w I i II linii stanowi maksymalną populację kwalifikujących się do tego leczenia. Wielkość tej populacji w kolejnych latach horyzontu zwiększa się jedynie o kilka przypadków rocznie, zgodnie z wyznaczoną linią trendu wzrostu zapadalności na raka nerkowokomórkowego. Zakładając, że aktualnie (w 2011 roku) populacja docelowa dla inhibitorów kinaz tyrozynowych wynosi ■ osób w I linii i ■ osób w II linii, w pierwszych trzech latach od wprowadzenia finansowania pazopanibu ze środków budżetowych populacja kwalifikowanych do inhibitorów wielokinazowych w pierwszej linii wyniesie kolejno ■, ■ i ■ osób w I linii, ■, ■ i ■ osób w II linii. Przy założeniu minimalnej wielkości populacji docelowej dla inhibitorów wielokinazowych. Zakładając minimalną liczbę pacjentów kwalifikowanych do terapii inhibitorami wielokinazowymi w I i II linii leczenia zaawansowanego RCC, realizacja programu terapeutycznego z zastosowaniem pazopanibu w rozważanej populacji pacjentów będzie wiązać się z oszczędnościami w wysokości ■ PLN w I linii i ■ PLN w II linii w pierwszym roku, ■ PLN w I linii i ■ PLN w II linii w drugim roku oraz ■ PLN w I linii i ■ PLN w II linii w trzecim roku od rozpoczęcia finansowania pazopanibu ze środków budżetowych. Podobnie jak w wariancie podstawowym, oszczędności wynikają przede wszystkim z

niższych kosztów pazopanibu w stosunku do sunitynibu (oszczędności ■ PLN, ■ PLN i ■ PLN kolejno w 1, 2 i 3 roku w I linii).^{2,3}

Wariant maksymalny

Przy założeniu maksymalnej wielkości populacji docelowej dla inhibitorów wielokinazowych. Zakładając maksymalną liczbę pacjentów kwalifikowanych do terapii inhibitorami wielokinazowymi w I linii leczenia zaawansowanego RCC, realizacja programu terapeutycznego z zastosowaniem pazopanibu w rozważanej populacji pacjentów będzie wiązać się z oszczędnościami w wysokości ■ PLN w I linii i ■ PLN w II linii w pierwszym roku, ■ PLN w I linii i ■ PLN w II linii w drugim roku oraz ■ PLN w I linii i ■ PLN w II linii w trzecim roku od rozpoczęcia finansowania pazopanibu ze środków budżetowych. Podobnie jak w wariancie podstawowym, oszczędności wynikają przede wszystkim z niższych kosztów pazopanibu w stosunku do sunitynibu (w I linii oszczędności ■ PLN, ■ PLN i ■ PLN kolejno w 1, 2 i 3 roku).^{2,3}

Realizacja programu terapeutycznego leczenia raka nerki z zastosowaniem pazopanibu w I linii w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych farmakologicznie przyniesie oszczędności z perspektywy płatnika publicznego zakładając, że pazopanib będzie przejmował udziały sunitynibu. Oszczędności względem sunitynibu są uzyskiwane jedynie przy założeniu współpłacenia za pazopanib ze strony podmiotu odpowiedzialnego.^{2,3}

Informacje z innych źródeł- NFZ

Roczny koszt realizacji programu oszacowano na: I rok - ■, II rok- ■, III rok - ■ PLN. Biorąc pod uwagę propozycję podmiotu odpowiedzialnego, w której zobowiązuje się on pokrywać koszt 4 opakowań leku, oznacza to oszczędności dla NFZ rzędu około ■ PLN w przeliczeniu na koszt leczenia jednego pacjenta. Nie zostało to uwzględnione w powyższej analizie. Zgodnie z analizą wpływu na budżet łączne wydatki płatnika na realizację programu wyniosą: w I roku ■, II - ■, III - ■ PLN. Rozbieżności w kalkulacji kosztów wynikają z różnych założeń. W obydwu analizach założono, iż pazopanib będzie przejmował ■% udziałów sorafenibu w leczeniu pacjentów z RCC. Analizę podstawowa BIA przeprowadzono przy założeniu współfinansowania leczenia pazopanibem ze strony podmiotu odpowiedzialnego, zgodnie z którym producent leku pokrywa koszt substancji czynnej przez okres 9 tygodni. Uwzględniając powyższą liczebność populacji skalkulowaną przez NFZ oraz zakładając, iż: pacjenci włączani są do leczenia od miesiąca stycznia 2012 r. z ■-procentowym poziomem wysycenia w pierwszym roku leczenia, liczba pacjentów włączanych do leczenia (dla każdej substancji czynnej) w poszczególnych miesiącach proporcjonalnie do dynamiki wzrostu populacji leczonej sunitynibem w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w 2010 r., ■-procentowy podziału rynku pomiędzy substancje czynne stosowane w I linii leczenia. Docelowa liczba pacjentów wg NFZ w podziale na poszczególne substancje będzie wynosiła w I roku realizacji TPZ (terapeutycznego programu zdrowotnego) : IFN-α - ■, pazopanib - ■, sunitynib - ■.^{2,3}

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono łącznie 3 rekomendacje kliniczne, z czego wszystkie zalecają stosowanie pazopanibu w leczeniu raka nerki w I i II linii leczenia.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network: leki rekomendowane w I linii leczenia raka nerki o przewadze typu jasnokomórkowego (rekomendacje kategorii 1) to sunitynib, temsyrolimus (niekorzystne rokowanie), bewacyzumab+IFN-α, pazopanib.^{2,3}

Ewerolimus jest lekiem rekomendowanym w II linii leczenia po poprzedniej terapii sorafenibem, sunitynibem i pazopanibem. NCCN rekomenduje również sorafenib, sunitynib i pazopanib po terapii cytokinami.^{2,3}

ESMO: European Society for Medical Oncology: leki rekomendowane w I linii leczenia raka nerki typu jasnokomórkowego (rekomendacje kategorii [I, A]) to w rokowaniu korzystnym lub pośrednim sunitynib, bewacyzumab + IFN (pazopanib) w terapii standardowej lub cytokiny (włączając wysokie

dawki IL-2) w terapii alternatywnej. W rokowaniu niekorzystnym – temsyrolimus w terapii standardowej lub sunitynib w terapii alternatywnej. ESMO rekomenduje leczenie sorafenibem lub pazopanibem po terapii cytokinami lub ewerolimus po terapii TKI (tyrosine kinase inhibitor) w II linii leczenia.^{2,3}

EAU: European Association of Urology: leki rekomendowane w I linii leczenia raka nerki typu jasnokomórkowego (rekomendacje kategorii [1b, A]) to w rokowaniu korzystnym lub pośrednim sunitynib, bewacyzumab+IFN- α , pazopanib, w rokowaniu niekorzystnym – temsyrolimus. W II linii leczenia EAU rekomenduje sorafenib i pazopanib po terapii cytokinami, ewerolimus po terapii VEGFR. Trwają badania kliniczne, jaki lek powinien być rekomendowany po terapii mTOR.^{2,3}

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Odnaleziono łącznie 4 rekomendacje finansowe, z czego 2 nie zalecają finansowania pazopanibu ze środków publicznych w leczeniu raka nerki. Natomiast pazopanib w I linii nie został poddany ocenie przez All Wales Medicines Strategy Group z uwagi na oczekiwanie opublikowania wytycznych NICE. W II linii wstrzymano ocenę pazopanibu, ponieważ rozpatrywany wniosek nie spełniał wymaganych kryteriów. Brak też rekomendacji NICE i SMC dla II linii leczenia.^{2,3}

National Institute for Health and Clinical Excellence (+) - Data wydania rekomendacji luty 2011r.: pazopanib jest rekomendowany w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki u pacjentów, którzy nie byli uprzednio poddawani terapii cytokinami i uzyskali w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) stopień sprawności 0 lub 1. Producent został zobowiązany do 12,5% obniżki ceny leku.

Scottish Medicines Consortium (+) – Data wydania rekomendacji 04.02.2011r.: pazopanib został zatwierdzony do stosowania w obrębie NHS Scotland w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Pazopanib wykazał przewagę w stosunku do placebo dla I-rzędowego punktu końcowego, czasu wolnego od progresji, w całej populacji jak również w subpopulacjach: nieleczonych i leczonych uprzednio cytokinami. Porównanie pośrednie wykazało, że pazopanib posiadał podobną skuteczność co główny komparator (sunitynib).^{2,3}

Haute Autorité de Santé (-) 02.02.2011r. : Komisja Przejrzystości wydała negatywną opinię odnośnie wpisania leku na listę leków refundowanych ze względu na brak mocnych dowodów naukowych (jedyne dostępne badanie kliniczne porównujące pazopanib z placebo). Oczekiwanie na wyniki badania VEG108844 (pazopanib vs sunitynib).^{2,3}

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (-) Lipiec 2010r. : PBAC odrzucił wniosek. Bazując na obecnie dostępnych danych, istnieje znaczna niepewność co do tego, czy pazopanib jest równie skuteczny co sunitynib w leczeniu zaawansowanego (stopień IV) i/lub przerzutowego jasnokomórkowego raka nerki. Z uwagi na bliskie zakończenie trwających badań porównujących te dwa leki ze sobą wniosek o finansowanie ze środków publicznych został odrzucony.^{2,3}

Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach: Słowacja - 100%, Dania - 0%, Finlandia – 42% (dla dawki 200mg oraz 400mg). W przypadku pozostałych krajów nie odnaleziono stosownych informacji.^{2,3}

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15 grudnia 2010r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-357/GB/10), nawiązującego do pism z 13 września 2010r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-320/GB/10), 22 września 2010r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-323/GB/10), 23 listopada 2010r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-353/GB/10) oraz 7 marca 2011r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-395/GB/11) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego zaproponowanego w załącznikach do ww. pism Ministra Zdrowia, na podstawie art. 31c, f oraz h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 60/2011 z dnia 27 czerwca 2011r. w sprawie niezasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 60/2011 z dnia 27 czerwca 2011r. w sprawie niezasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego.
2. Raport AOTM-OT-0430, Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib (I linia), Ocena świadczenia opieki zdrowotnej, 2011.
3. Raport AOTM-OT-0444, Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib (II linia), Ocena świadczenia opieki zdrowotnej, 2011.
4. Charakterystyka produktu leczniczego.