



Rekomendacja nr 97/2012
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 30 października 2012 r.
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Votrient (pazopanib), tabletki powlekane,
400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990764891
w ramach programu lekowego:
„Leczenie raka nerki pazopanibem”

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹ **nie rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego **Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990764891** w ramach nowego programu lekowego „Leczenie raka nerki pazopanibem”.

Jednocześnie Prezes Agencji, **uważa za zasadne** finansowanie ze środków publicznych preparatu **Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990764891** w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „Leczenie raka nerki” w I i II linii leczenia zaawansowanego raka nerki po nieskutecznym leczeniu cytokinami.

Uzasadnienie rekomendacji

W ocenie Prezesa Agencji, oceniana technologia medyczna **powinna zostać objęta refundacją** w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie raka nerki” w I i II linii (po nieskutecznym leczeniu cytokinami) leczenia.

Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości, iż w I linii leczenia raka nerkowokomórkowego pazopanib ma podobną skuteczność (na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy tymi lekami), przy lepszej tolerancji i mniejszej liczbie poważnych działań niepożądanych niż obecnie stosowany w tym wskazaniu sunitynib.

W odniesieniu do stosowania pazopanibu w II linii leczenia obserwowano mniejszą liczbę działań niepożądanych w porównaniu z terapią sorafenibem. Porównanie pośrednie skuteczności klinicznej obu terapii nie wykazało znamienych różnic w przeżyciu bez progresji choroby, w obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz w przeżyciu całkowitym. Ponadto koszt terapii pazopanibem jest niższy niż koszt terapii sorafenibem, co wskazuje na zasadność jego finansowania w II linii leczenia, po nieskutecznym leczeniu cytokinami.

Lek powinien być objęty nową grupą limitową i wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego.

Jednocześnie Prezes Agencji podziela uwagę Rady iż zaproponowany mechanizm podziału ryzyka jest mało efektywny i należy skonstruować ofertę w sposób skutkujący realnym obniżeniem kosztu terapii pazopanibem dla świadczeniodawcy realizującego program lekowy.



Przedmiot wniosku

Wniosek podmiotu odpowiedzialnego dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990764891 w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki pazopanibem”, we wskazaniu:

- leczenie pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. *RenalCell Carcinoma*, RCC);
- leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC)

Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto za opakowanie preparatu Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990764891 wynosi [REDACTED]

Preparat Votrient był już przedmiotem prac Agencji (Stanowisko RP nr 60/2011 z dnia 27.06.2011 r., Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 49/2011 z dnia 27.06.2011 r.) uzyskując negatywną rekomendację Prezesa Agencji, który uważał za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu.

Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (ang. *Renal Cell Carcinoma*, RCC) to złośliwy nowotwór wywodzący się najczęściej z komórek nabłonka cewek proksymalnych lub innych odcinków nefronu.

Nowotwory nerek zajmują trzecie miejsce pod względem częstości występowania wśród nowotworów wywodzących się z układu moczowo-płciowego i stanowią 2-3% wszystkich nowotworów u ludzi dorosłych. Raki nerkowokomórkowe stanowią około 85-90% guzów mięszzowych nerki, 80% przypadków rozpoznawanych jest u osób w wieku 40-69 lat. Na raka nerki częściej chorują mężczyźni, u których współczynnik zachorowalności w stosunku do kobiet wynosi 3:2. W 2007 roku w Polsce odnotowano 2305 zachorowań na nowotwory nerki u mężczyzn (wskaźnik struktury 3,6%, standaryzowany współczynnik zachorowalności 8,9 na 100 000) i 1581 u kobiet (wskaźnik struktury 2,45%, standaryzowany współczynnik zachorowalności 4,8 na 100 000). Z powodu nowotworów nerki w 2005 r. zmarło w Polsce 1581 mężczyzn i 931 kobiet (odpowiednio, wskaźniki struktury 2,9 i 2,3%, standaryzowane współczynniki umieralności 5,7 i 2,2 na 100 000). Na świecie i w Polsce obserwuje się stały wzrost zachorowalności na nowotwory nerki o około 1,5-5,9% rocznie. Wśród nowotworów urologicznych rak nerki ma najwyższy współczynnik śmiertelności, umiera bowiem około 40% chorych.

Podstawą rozpoznania raka nerkowokomórkowego są nieinwazyjne badania obrazowe, USG lub TK, wykonywane ze wskazań pozanerkowych lub z powodu nieswoistych dolegliwości w obrębie jamy brzusznej. Złotym standardem jest tomografia spiralna. Klasyczne zalecenia urologiczne mówią, że badanie rezonansem magnetycznym jest wskazane u chorych uczulonych na środki cieniujące oraz z upośledzoną czynnością nerek. Badaniami uzupełniającymi stanowią ultrasonografia dopplerowska oraz echokardiografia przezprzełykowa, ukierunkowane na opis stopnia zaawansowania zmian w żyłę główną dolną i tętnicach nerkowych.

W etiologii raka nerki podkreśla się znaczenie transformujących czynników wzrostu TGF α i TGF β oraz czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF.

Wśród czynników zwiększających ryzyko raka nerki wymienia się: przewlekłe dializy, otyłość (zwłaszcza u kobiet), palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, przewlekłe przyjmowanie leków (diuretyki, preparaty fenacetyny) oraz związaną z wykonywanym zawodem ekspozycję na garbniki,

metale ciężkie (kadm, arsen), azbest, trójchloroetylen, a także zwyrodnienie wielotorbielowate nerek w przebiegu przewlekłej niewydolności czy przebytą radioterapię.

Podstawą terapii raka nerkowokomórkowego nerki jest leczenie chirurgiczne. W zależności od stadium zaawansowania choroby zaleca się nefrektomię oszczędzającą pozostały miąższ nerki lub nefrektomię radykalną, która w zaawansowanych stadiach choroby, zwłaszcza z przerzutami, jest zabiegiem redukującym masę guza (cytoredukcyjnym), co poprawia rokowanie chorych, u których planuje się immunoterapię lub leczenie celowane. Nefrektomia może też mieć charakter paliatywny, głównie u pacjentów z silnymi bólami, obfitymi krwawieniami lub burzliwie przebiegającymi zespołami paranowotworowymi. Rak nerkowokomórkowy jest niewrażliwy na promieniowanie jonizujące i większość chemioterapeutyków w monoterapii i terapii skojarzonej.

Uważa się, że istotną rolę w rozwoju raka nerkowokomórkowego odgrywa nadmierna ekspresja czynników wzrostu (w tym PDGF i VEGF), co tłumaczy dlaczego nowotwory te cechują się rozwinętym krążeniem patologicznym. Hamowanie czynności wymienionych mediatorów stało się podstawą celowanej terapii zachowawczej zaawansowanych postaci raka nerkowokomórkowego.

Opis wnioskowanego świadczenia

Pazopamib, substancja czynna preparatu leczniczego Votrient, jest silnym 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 IC_{50} wynoszącymi odpowiednio 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nM. W doświadczeniach przedklinicznych 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.

Celem wnioskowanego programu lekowego jest leczenie zaawansowanego raka nerki I i II rzutu pazopanibem. Zgodnie z przedłożonym programem, ważnym kryterium klinicznym włączenia leczenia preparatem Votrient jest zaawansowanie nowotworu w stadium miejscowym, pierwotnego uogólnienia lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym oraz brak wcześniejszego leczenia raka nerki lub wcześniejsze leczenie z zastosowaniem cytokin (udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu – α (INF– α) lub przeciwwskazania do stosowania INF – α).

Alternatywna technologia medyczna

Interwencje refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu to: sunitynib, sorafenib, interferon alfa, interferon alfa 2a oraz ewerolimus.

W analizie przedstawionej przez wnioskodawcę przedstawiono sunitynib jako komparator w pierwszej linii leczenia, zgodnie z obowiązującym w Polsce programem lekowym „Leczenie raka nerki” oraz interferon alfa, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną. Z uwagi na niewielką populację chorych stosujących obecnie interferon w pierwszym rzucie i dostępność sunitynibu w programie lekowym, porównanie z interferonem potraktowano jako opcję dodatkową.

Komparator dla drugiej linii leczenia stanowił sorafenib, zgodnie z obowiązującym w Polsce programem lekowym „Leczenie raka nerki”. Dobór komparatorów oceniono pozytywnie oraz w oparciu o aktualne standardy postępowania terapeutycznego.

Skuteczność kliniczna

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie pazopanibu (PZP) z komparatorami *head-to-head* w ocenie skuteczności klinicznej posłużono się porównaniami pośrednimi.

I linia leczenia

Do analizy skuteczności klinicznej sunitynibu (SUN) z interferonem alfa-2a (IFN α -2a) włączono jedno wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją obejmujące 750 chorych w I linii leczenia – Motzer 2007, opisane w publikacjach Motzer 2007 oraz Motzer 2009. Dodatkowo włączono publikacje Cella 2008 oraz Cella 2010, które dotyczyły oceny jakości życia w tej próbie klinicznej, doniesienie konferencyjne Patil 2010 oraz publikację Patil 2012 prezentującą dodatkową analizę przeżycia bez progresji choroby skorygowanego o występowanie działań niepożądanych (analiza TWIST).

Wykonano dwa porównania pośrednie: PZP vs. IFN α -2a poprzez placebo oraz PZP vs SUN poprzez interferon alfa-2a. Dane na temat efektywności PZP w odniesieniu do interferonu pochodzą z wykonanego wcześniej porównania pośredniego: w porównaniu PZP z IFN wykorzystano dane dla całkowitego przeżycia pochodzące z raportu GSK 2010 z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny, oraz jednego doniesienia konferencyjnego. Do porównania skuteczności klinicznej SNT z IFN α -2a włączono jedno RCT obejmujące chorych w I linii leczenia (Motzer 2007 i inne doniesienia).

W przypadku przeżycia całkowitego, wyniki porównania pośredniego, uwzględniającego po stronie pazopanibu rekomendowaną przez NICE metodę RPSFT (z ang. *rank preserving structural failure time*), a w przypadku SUN dane z ostatecznej analizy dla podgrupy chorych nie otrzymujących leczenia po zakończeniu badania wskazywały na podobną skuteczność obu leków: HR = 0,97 (95% CI: 0,23; 4,19) i wynik ten nie był znamieny statystycznie. W przypadku innych wariantów po stronie pazopanibu obserwowano podobne ryzyko wystąpienia zgonu, co po stronie sunitynibu i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy tymi lekami. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy porównywanymi lekami celowanymi molekularnie w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby, zarówno w analizie opartej na HR wyznaczonym w oparciu o daty planowanych wizyt: HR = 1,06 (95% CI: 0,66; 1,69), jak również daty wykonania skanów: HR = 0,95 (95% CI: 0,58; 1,53), a także w ocenie odpowiedzi na leczenie oraz bezpieczeństwa.

II linia leczenia

W celu porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa pazopanibu z sorafenibem, przeprowadzono porównanie pośrednie, które objęło w drugiej linii leczenia: pazopanib vs sorafenib (SOR) poprzez wspólny komparator placebo.

Do oszacowania skuteczności klinicznej SOR w porównaniu do placebo w tej analizie posłużyło wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem TARGET. Dla PZP, analogicznie jak dla I linii leczenia, wykorzystano dane pochodzące z raportu GSK 2010, materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę oraz jednego doniesienia konferencyjnego Sternberg 2010.

Porównanie pośrednie skuteczności klinicznej PZP z SOR nie wykazało znamienych różnic w przeżyciu bez progresji choroby i w obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Podobnie, w porównaniu PZP i SOR nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym, choć w przypadku, gdy po stronie PZP oraz SOR wykorzystano dane korygowane ze względu na przechodzenie chorych pomiędzy grupą placebo a grupą aktywnego leczenia (po stronie PZP korekcja polegała na użyciu metod IPCW lub RPSFT, natomiast po stronie SOR na cenzorowaniu danych w momencie cross-over), hazard względny liczbowo wskazywał na korzyść PZP, choć wyniki nie były znamienne statystycznie.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) preparatu Voltrient, najważniejsze ciężkie działania niepożądane związane z podaniem leku obejmują: przemijające napady niedokrwienne, udar niedokrwienny mózgu, 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 najczęstszych działań niepożądanych (występujących u co najmniej 10% pacjentów) dowolnego stopnia należały: biegunka, zmiana koloru włosów, nadciśnienie tętnicze, nudności, uczucie zmęczenia, jądłowstręt, wymioty, zaburzenia smaku, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

W analizie bezpieczeństwa wykorzystano badania uwzględnione w analizie skuteczności klinicznej, tj. badania Motzer 2007, 2009 oraz publikacji Cella 2008 oraz Cella 2010, które dotyczyły oceny jakości życia w tej próbie klinicznej, doniesienie konferencyjne Patil 2010 oraz publikację Patil 2012 prezentującą dodatkową analizę przeżycia bez progresji choroby skorygowanego o występowanie działań niepożądanych (analiza TWIST) oraz doniesienie Negrier 2008, w którym przedstawiono dodatkowe dane (wartości p dla oceny statystycznej różnic w częstości występowania ogólnych odpowiedzi na leczenie) dla publikacji Motzer 2009.

Pazopanaib stosowany w I linii leczenia charakteryzuje się dobrą tolerancją. Występujące działania niepożądane były podobne do obserwowanych po zastosowaniu innych inhibitorów kinaz tyrozynowych i obejmowały przede wszystkim biegunkę i nadciśnienie. Niektóre z typowych działań niepożądanych inhibitorów wielokinazowych (białkomocz, małopłytkowość, niedoczynność tarczycy, zespół dłoniowo-podeszwy) występowały u $\leq 10\%$ (w wyższym stopniu ciężkości — u około 1%) chorych otrzymujących pazopanib.

Na podstawie badania TARGET (opisanego w publikacjach Bukowski 2007, Escudier 2007, Escudier 2009, Negrier 2010) wykazano, że stosowania pazopanibu w II linii znamienne zmniejsza ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu ciężkości w porównaniu z sorafenibem: 0,44 (95% CI: 0,26; 0,74), co 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego

Prezes Agencji nie wnosi uwag do zapisów proponowanego programu lekowego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania preparatu Votrient, który wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

I linia leczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

II linia leczenia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 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.)

W związku z brakiem randomzowanych badań klinicznych porównujących stosowanie pazopanibu komparatorami *head-to-head* w ocenie skuteczności klinicznej posłużono się porównaniami pośrednimi. Przeprowadzone porównania nie wskazują na wyższość pazopanibu nad refundowanymi komparatorami.

Jednocześnie analiza ekonomiczna przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny wskazuje, że pazopanib jest tańszy zarówno od stosowanego w I linii sunitynibu, jak i stosowanego w II linii sorafenibu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet była ocena wydatków NFZ związanych z finansowaniem leku Votrient (pazopanib) w ramach programu leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów nieleczonych wcześniej systemowo (I linia leczenia RCC) oraz u pacjentów otrzymujących uprzednio immunoterapię z zastosowaniem cytokin (II linia leczenia).

Liczebność populacji docelowej chorych z zaawansowanym rakiem nerki, kwalifikowanych do leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych w ramach terapii pierwszej linii oraz drugiej linii



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Założono, że w przypadku wydania decyzji o objęciu leku Votrient® refundacją ze środków publicznych, zostanie utworzona nowa grupa limitowa obejmująca pazopanib.

[REDACTED]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[REDACTED]

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Odnalezione rekomendacje kliniczne oraz finansowe odnoszące się pozytywnie do stosowania oraz finansowania ze środków publicznych imatynibu w terapii adjuwantowej u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu.

National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE 2011 rekomenduje stosowanie pazopanibu w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, którzy nie byli wcześniej poddani terapii oraz otrzymali 0 lub 1 punkt w skali ECOG (*European Cooperative Oncology Group*) oraz gdy wytwórca zapewnia obniżenie ceny pazopanibu o 12,5% potencjalny rabat w przyszłości związany z wynikami badania *head-to-head* COMPARZ (badanie *head-to-head* będące w toku, porównanie pazopanibu z sunitynibem, którego wyniki będą raportowane w czerwcu 2012. Pacjenci chorzy na zaawansowanego przerzutowego raka nerkowokomórkowego dotychczas leczeni pazopanibem, którzy nie spełniają wyżej wymienionych kryteriów powinni mieć możliwość kontynuowania terapii do czasu aż uznają za zasadne, wraz z lekarzem, przerwanie terapii.

National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2010 rekomenduje stosowanie pazopanibu w leczeniu I i II linii leczenia raka nerkowokomórkowego (odpowiednio kategoria 1 w histologii *clear*

cell i 3 kategoria w przypadku histologii *non clear cell* oraz 1 po leczeniu cytokinami i kategoria 3 po leczeniu innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej).

European Association of Urology, 2010. Pazopanib jest rekomendowany (poziom rekomendacji A) w I linii leczenia u pacjentów z niskim ryzykiem lub średnim ryzykiem mRCC, poziom rekomendacji: A oraz w II linii leczenia po niepowodzeniu terapii cytokinami.

Alberta Health Service, 2012, Kanada. Pazopanib jest rekomendowany w I linii leczenia.

Canadian Kidney Cancer Forum Consensus Update 2011. Pazopanib jest rekomendowany w terapii raka nerkowokomórkowego z I (dobre lub średnie rokowanie) i II linii leczenia (po niepowodzeniu terapii cytokinami).

European Society for Medical Oncology (ESMO), 2010 Pazopanib jest rekomendowany w leczeniu I (dobre i średnie rokowanie) i II linii leczenia raka nerkowokomórkowego (po niepowodzeniu leczenia cytokinami).

Odnaleziono rekomendacje finansowe dotyczące ocenianej technologii.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC, 2012 zaleca wpisanie na listy leków refundowanych pazopanibu jako jedyną terapię dotowaną w leczeniu niektórych pacjentów z rakiem nerki. Powyższą rekomendację wydano na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z sunitynibem, jednocześnie zauważono, że niektóre wcześniejsze uwagi dotyczące do sunitynibu, nie odnoszą się do pazopanibu. PBAC poinformował, że odpowiednie dawki względności w tym kontekście to 1 do 24 mg sunitynibu do 24 mg pazopanibu. PBAC zalecił, aby wykluczono możliwość sekwencyjnego stosowania sunitynibu i pazopanibu za wyjątkiem pojawienia się nietolerancji na lek.

PHARMAC, Nowa Zelandia 2012. Pharmac finansuje dwa nowe leki ukierunkowane na leczenie raka w następstwie umowy z GlaxoSmithKline, które to leki są przeznaczone do leczenia nowotworów, zwłaszcza komórek rakowych docelowych. Lapatynib stosowany jest u pacjentów z zaawansowanym, HER2-dodatnim rakiem piersi, a pazopanib u chorych z zaawansowanym rakiem nerki. Oba będą finansowane jako alternatywy dla obecnie finansowanych możliwości leczenia - trastuzumabu (Herceptin) dla chorych z zaawansowanym HER 2-dodatnim rakiem piersi i sunitynibu (Sutent) dla pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki.

Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, PTAC, Nowa Zelandia 2011. Komitet zalecił odroczenie wniosku o finansowanie ocenianego preparatu w oczekiwaniu na fazę III badania, kiedy porównawcze dowody będą dostępne.

Wniosek zostanie przekazany do Podkomisji Leczenia Raka, do rozpatrzenia i uzyskania stanowiska w sprawie adekwatności odnośnie zasadności użycia w II linii leczenia inhibitorów kinazy tyrozynowej u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerki (RCC).

PTAC, Nowa Zelandia 2011. Podkomisja, w obrębie PTAC, zaleciła umieszczenie pazopanibu na liście Pharmaceutical Schedule, jako terapię alternatywną dla sunitynibu biorąc pod uwagę te same kryteria Special Authority jak sunitynib tylko wtedy, gdy koszt jest neutralny dla sektora ochrony zdrowia. Podkomisja dalej rekomendowała, że pazopanib nie powinien być finansowany jako druga linia leczenia po niepowodzeniu leczenia sunitynibem.

Podkomisja rekomendowała ponadto, że jeśli neutralny koszt umieszczenia na liście nie jest możliwy do osiągnięcia, pazopanib powinien znaleźć się na liście Pharmaceutical Schedule dla pacjentów, których leczenie sunitynibem zostało ograniczone, z powodu wystąpienia erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPE) i u których choroba nie postępuje.

NICE, Wielka Brytania 2011. Pazopanib jest zalecany jako opcja w leczeniu pierwszego rzutu osób z zaawansowanym rakiem nerki: którzy nie otrzymywali uprzednio leczenia cytokinami i mają *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), stan sprawności 0 lub 1 i jeśli producent pazopanibu zapewni 12,5% rabat, a także możliwość przyszłego obniżenia ceny związanego z wynikami badania head-to-

head COMPARZ, jak uzgodniono na zasadach systemu dostępu pacjenta i zostaną potwierdzone, gdy dane COMPARZ zostaną dostępne .

Używając statusu stanu sprawności ECOG, pracownicy służby zdrowia powinni wziąć pod uwagę wszelkie niezdolności fizyczne, sensoryczne lub trudności w uczeniu się, lub trudności komunikacyjne, które mogą mieć wpływ na stan sprawności ECOG i wprowadzić korekty, które uznają za zasadne.

Pacjenci, którzy są obecnie leczeni pazopanibem w zaawansowanym rakiem nerki z przerzutami, ale którzy nie spełniają kryteriów w punkcie 1.1 powinni mieć możliwość kontynuowania terapii dopóki oni i ich lekarze uznają za stosowne zatrzymanie terapii.

Scottish Medicines Consortium, SMC 2011. Pazopanib (Votrient) jest dopuszczony do stosowania w ograniczonym zakresie. Pazopanib był lepszy od placebo w zakresie głównego punktu końcowego - czasu przeżycia bez progresji w całej populacji oraz w leczeniu uprzednio nieleczonych i leczonych wcześniej cytokinami podgrup. Pośrednie porównanie wykazało, że pazopanib miał podobną skuteczność do głównego komparatora.

Haute Autorité de Santé, HAS 2011 nie zaleca włączenia leku na listę leków refundowanych przez National Health Insurance lub na listę leków dopuszczonych do użytku szpitalnego oraz różnych usług publicznych.

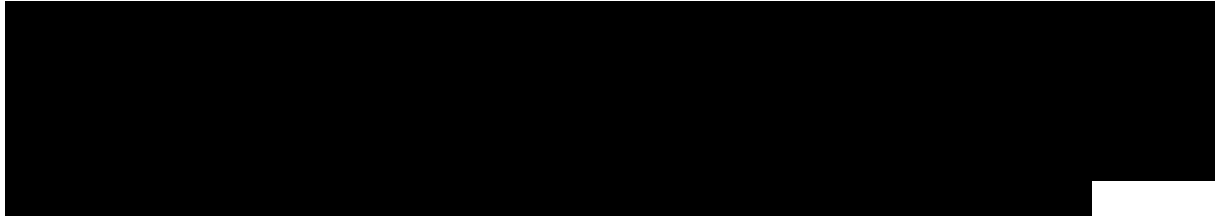
Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, preparat Voltrient jest finansowany w krajach Unii Europejskiej oraz EFTA (na 30, dla których informacje przekazano) w następujący sposób:

Votrient 200 mg x 30 jest finansowany w 15 krajach. Najczęściej lek jest finansowany z 100% refundacją. W 7 krajach finansowanie Votrientu jest ograniczone. W Austrii refundacja jest możliwa po akceptacji leczenia przez lekarza prowadzącego, a w Czechach zgoda na refundację jest udzielana początkowo tylko na 12 miesięcy, a leczenie odbywa się tylko w specjalistycznych ośrodkach; w Holandii refundacja leku jest możliwa tylko dla ubezpieczonych pacjentów z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerki, na Łotwie możliwa jest indywidualna refundacja w ramach specjalnych umów na dostawy, we Włoszech prowadzony jest rejestr pacjentów, a refundacja ma miejsce w przypadku skutecznej terapii. W Wielkiej Brytanii zastosowanie uzależnione jest od rekomendacji NICE i SMC, w Słowenii refundacja odbywa się zgodnie z ChPL a w Szwajcarii zgodnie ze wskazaniem. W zdecydowanej większości rozpatrywanych krajów nie stosuje się instrumentów dzielenia ryzyka (brak takich informacji), stosuje się je jedynie we Włoszech. W 13 analizowanych krajach nie prowadzi się sprzedaży Votrientu 200mg x 30.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja nr 97/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 30 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990764891 ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki pazopanibem” na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 17 lipca 2012 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-14239-18/MA/12) z 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.).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 107/2012 z dnia 30 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Votrient (pazopanib) EAN 5909990764891, we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowo komórkowego
2. AOTM-DS-433-10/2012 Wniosek o objęcie refundacją leku Votrient (pazopanib) 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).
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.