



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 60/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r.  
w sprawie niezasadności zakwalifikowania świadczenia opieki  
zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji  
czynnej pazopanib” w ramach programu zdrowotnego  
Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia  
gwarantowanego**

*Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.*

**Uzasadnienie**

W opinii Rady Konsultacyjnej nie istnieją obecnie przekonujące dowody naukowe, że leczenie pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym pazopanibem w I linii jest co najmniej równie skuteczne, jak obecnie finansowane ze środków publicznych leczenie sunitynibem. W leczeniu II linii nie wykazano dotąd, że pazopanib wydłuża przeżycie pacjentów leczonych wcześniej cytokinami, a udowodnione wydłużenie przeżycia bez progresji nie wiązało się z poprawą jakości życia chorych.

Wnioski z oceny opiniowanej technologii medycznej mogą ulec zmianie w wyniku publikacji rezultatów obecnie trwających badań, przede wszystkim badania umożliwiającego bezpośrednie porównanie skuteczności pazopanibu i sunitynibu.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportów: „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib (I linia). Ocena świadczenia opieki zdrowotnej.” nr AOTM-OT-0430 i „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib (II linia). Ocena świadczenia opieki zdrowotnej.” nr AOTM-OT-0444.<sup>1,2</sup>

**Problem zdrowotny**

Zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do programu, do leczenia pazopanibem mają być kwalifikowani chorzy z rozpoznaniem raka nerkowokomórkowego (RCC – *renal cell carcinoma*) jasnokomórkowego lub mieszanego z przeważającym (>60%) komponentem jasnokomórkowym, w stadium zaawansowania pierwotnie uogólnionym lub w nawrocie po pierwotnym leczeniu chirurgicznym, z udokumentowanymi przerzutami narządowymi (z wyłączeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego), korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) i sprawnością ocenioną na 80-100 punktów w skali Karnofsky’ego. Kwalifikacji do leczenia pazopanibem w pierwszej linii mają podlegać wyłącznie chorzy



nieleczeni uprzednio farmakologicznie, natomiast w drugiej linii pazopanib będą mogli otrzymać pacjenci z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu  $\alpha$  lub u których dalsze stosowanie interferonu  $\alpha$  jest przeciwwskazane.<sup>3</sup>

Raki nerkowokomórkowe (rak jasnokomórkowy, rak brodawkowaty, rak chromofobny, rak z przewodów wyprowadzających) stanowią ponad 80% nowotworów nerki. RCC jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Wczesne rozpoznanie nowotworu jest trudne, gdyż klasyczna triada objawów guza nerki: guz wyczuwalny przez powłoki, ból w okolicy lędźwiowej i krwiomocz, występują tylko u <5% chorych, zwykle w stadium zaawansowanego raka z obecnością przerzutów, podczas gdy w 40-60 % rozpoznanie stawiane jest przypadkowo, na podstawie badań wykonywanych z innych przyczyn.<sup>4</sup>

RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, najczęściej po 40 roku życia (średni wiek w chwili rozpoznania wynosi ok. 60 lat). Etiologia nie jest znana. Na ryzyko zachorowania wpływają czynniki genetyczne, styl życia (palenie tytoniu, otyłość z nadciśnieniem tętniczym), inne choroby nerek. Rokowanie jest niekorzystne. U ok. 21% chorych po radykalnym leczeniu chirurgicznym dochodzi do nawrotu nowotworu, przy czym średni czas do nawrotu to 17 miesięcy, a miejscem nawrotu są przeważnie płuca. Ok. 60% chorych przeżywa 5 lat, ale poniżej 20% pacjentów z przerzutami. Mediana czasu przeżycia chorych z przerzutowym rakiem nerki wynosi 6-12 miesięcy.<sup>4,5</sup>

Nowotwory nerki stanowią ok. 3% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych w Polsce. W Krajowym Rejestrze Nowotworów w 2008 r. odnotowano 4 164 zachorowań (2 469 u mężczyzn, 1 695 u kobiet) oraz 2 563 zgonów (1 574 mężczyzn, 989 kobiet) z powodu raka nerki.<sup>1</sup>

### **Obecna standardowa terapia**

Podstawą leczenia RCC pozostaje postępowanie chirurgiczne w postaci nefrektomii radykalnej, czyli obejmującej usunięcie nerki ze zmianą nowotworową, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi, bądź nefrektomii oszczędzającej, zarezerwowanej dla wybranych chorych. Ponadto stosuje się zabiegowe leczenie paliatywne.<sup>4</sup>

Farmakologiczne leczenie raka nerki rozważane jest w stadium zaawansowanym, przede wszystkim w przypadkach, gdy nawrót choroby występuje po długim okresie od pierwotnego leczenia (nefektomia), rozsiew nie ma charakteru wielonarządowego, wydolność ważnych układów jest zachowana, utrzymuje się przynajmniej dobry stan sprawności i gdy istnieje możliwość oceny odpowiedzi na leczenie. Nie zaleca się stosowania rutynowej, konwencjonalnej chemioterapii (winblastyna, 5-fluorouracyl, floksurydyna), ze względu na jej nieskuteczność. U niektórych chorych za uzasadnione uważa się podejmowanie próby immunoterapii lub chemioimmunoterapii, z udziałem interferonu  $\alpha$ -2 $\alpha$  lub interleukiny-2 – wskazania do tej terapii występują jednak w bardzo ograniczonej grupie pacjentów. Nowe możliwości leczenia zaawansowanego RCC wiążą się z wprowadzeniem leków o działaniu uwarunkowanym molekularnie. Do wymienionej grupy należą: leki antyangiogenne - wielokinazowe inhibitory kinaz tyrozynowych (sunitynib, sorafenib i pazopanib – lek będący przedmiotem niniejszej oceny), monoklonalne przeciwciała anti-VEGF (bewacyzumab) oraz inhibitor szlaku przekazu sygnałowego m-TOR (temsyrolimus).<sup>6</sup>

### **Opis świadczenia**

Pazopanib (produkt leczniczy Votrient) jest podawanym doustnie silnym, o wielokierunkowym działaniu, inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGFR)-1, -2, i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)- $\alpha$  i - $\beta$  oraz receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT). Produkt Votrient został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej w czerwcu 2010 r.<sup>7</sup>

Pazopanib jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.<sup>7</sup>

Zalecana dawka wynosi 800 mg raz na dobę.<sup>7</sup>

## Efektywność kliniczna

Ocenę efektywności klinicznej pazopanibu w leczeniu I i II rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym przeprowadzono w oparciu o analizy przedstawione przez podmiot odpowiedzialny właściwy dla produktu leczniczego Votrient i ich krytyczną weryfikację.<sup>1,2</sup>

Na podstawie przeglądu systematycznego stwierdzono, że dotychczas skuteczność pazopanibu w analizowanej populacji oceniano w dwóch badaniach z randomizacją, jedynie względem placebo. Z dwóch podjętych badań (VEG105192, opublikowane przez Sternberg i wsp. w 2010 r. oraz badanie Hutsona i wsp. z 2010 r.) w drugim, ze względu na wystąpienie wyraźnej odpowiedzi na pazopanib w początkowo włączonej do badania grupie chorych, wstrzymano randomizację i u wszystkich pacjentów kontynuowano leczenie pazopanibem bez zaślepienia.<sup>1,2</sup>

W badaniu VEG105192, w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych systemowo (I linia), stosowanie pazopanibu wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia bez progresji [mediana: 11,1 vs 2,8 mies.; HR=0,40 (95% CI: 0,27; 0,60)]. Końcowe wyniki oceny przeżycia całkowitego dotychczas przedstawiono jedynie w doniesieniu konferencyjnym, dla populacji ogólnej badania (bez wyodrębnienia I i II linii). Zmniejszenie ryzyka zgonu u leczonych pazopanibem nie było statystycznie istotne [HR = 0,91 (95% CI: 0,71; 1,16)]. 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*). Analiza metodą IPCW wykazała istotny efekt leczenia pazopanibem w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu [HR = 0,504 (95% CI: 0,315; 0,762)] natomiast metoda RPSFT nie potwierdziła statystycznej istotności tego efektu [HR = 0,43 (95% CI: 0,22; 1,39)]. W podgrupie chorych wcześniej nieleczonych (I linia) pazopanib istotnie zwiększał szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi w porównaniu do placebo [OR=11,56 (95% CI: 3,49; 59,66); NNT=4 (95% CI: 3; 6)]. Różnice w jakości życia, oceniane za pomocą kwestionariusza QLQ-C30, EQ-5D oraz jego wizualnej skali analogowej, nie były statystycznie istotne.<sup>1</sup>

W tym samym badaniu, w podgrupie pacjentów wcześniej leczonych cytokinami (II linia) leczenie pazopanibem istotnie wydłużało czas przeżycia bez progresji w porównaniu z placebo [7,4 vs 4,2 mies.; HR=0,54 (95% CI: 0,35; 0,84)]. Obserwowane wydłużenie całkowitego przeżycia nie było istotne statystycznie [mediana: 22,9 vs 20,5 mies.; HR= 0,91 (95% CI: 0,71-1,16)]. Szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie była istotnie wyższa w grupie leczonych pazopanibem [OR=13,20 (95% CI: 3,19; 115,72); NNT= 4 (95% CI: 3; 7)]. Nie wykazano statystycznie istotnej przewagi pazopanibu nad placebo pod względem jakości życia chorych.<sup>2</sup>

Przedstawione analizy zawierały ponadto pośrednie porównanie pazopanibu z interferonem  $\alpha$  i z sunitynibem (w leczeniu I rzutu) oraz z sorafenibem (w leczeniu II rzutu). Spośród licznych przedstawionych wariantów porównania z interferonem  $\alpha$  jedynie oszacowania przeprowadzone z wykorzystaniem metody RPSFT (metoda rekomendowana przez NICE) wskazują na istotnie statystyczną przewagę pazopanibu pod względem czasu przeżycia bez progresji [HR=0,57 (95% CI: 0,37; 0,88)]. Przewaga pazopanibu nad sunitynibem nie została wykazana, a wyprowadzenie miarodajnego wniosku co do równoważności tych terapii nie jest możliwe na gruncie przedstawionego porównania pośredniego (jedynie pierwotne, bezpośrednie badanie w modelu *non-inferiority* lub *equivalence* mogłoby dać wiarygodną odpowiedź na pytanie o porównywalność wyników terapii; badanie typu *non-inferiority* porównujące pazopanib z sunitynibem jest obecnie w toku).<sup>1</sup> Tylko w jednym z licznych wariantów porównania z sorafenibem (metoda IPCW, oszacowanie przeżywalności dla pazopanibu na podstawie doniesienia konferencyjnego) wykazano przewagę pazopanibu nad sorafenibem pod względem wydłużenia całkowitego przeżycia [HR=0,57 (95% CI: 0,36; 0,92)]; oszacowania uzyskane przy użyciu metody RPSFT nie potwierdzają statystycznej istotności tego efektu, ponadto postulowanemu wydłużeniu czasu przeżycia całkowitego nie towarzyszyło wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (otrzymane wartości HR kształtowały się w zakresie 1,00 – 1,23).<sup>2</sup> Podstawy do wnioskowania o porównywalności tych dwóch terapii są obecnie bardzo słabe.

Wytyczne Polskiej Unii Onkologii (2010), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN; 2011), *European Society for Medical Oncology* (ESMO; 2010) i *European Association of Urology* (EAU; 2010)

wymieniają pazopanib jako jedną z opcji terapeutycznych w I linii leczenia pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki, z rokowaniem korzystnym lub pośrednim oraz w II linii leczenia pacjentów z rakiem jasnokomórkowym, uprzednio leczonych cytokinami.<sup>1,2</sup>

### Bezpieczeństwo stosowania

Większość działań niepożądanych pazopanibu odnotowanych w badaniu VEG105192 stanowiły działania niepożądane 1. lub 2. stopnia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (bez względu na stopień) w grupie chorych stosujących pazopanib były: biegunka (52%), nadciśnienie (40%), zmiana koloru włosów (38%), nudności (26%), anoreksja (22%) lub wymioty (21%). Do najczęstszych działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. należały nadciśnienie (4%) i biegunka (4%). W wynikach badań laboratoryjnych najczęściej obserwowano zmiany na poziomie 1. lub 2. stopnia ciężkości.<sup>1,2</sup>

W pośrednim porównaniu z sorafenibem (II linia leczenia) uzyskano wynik wskazujący na niższe ryzyko wystąpienia działania niepożądanego 3 lub 4 st. (bez względu na jego rodzaj) u leczonych pazopanibem [RR=0,44 (95% CI: 0,26; 0,74)].<sup>2</sup>

### Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizy ekonomiczne, w których pazopanib porównano z interferonem  $\alpha$  (I linia leczenia), sunitynibem (I linia leczenia) oraz z „konwencjonalnym leczeniem objawowym” (II linia, na podstawie wyników porównania z placebo) i sorafenibem (II linia leczenia). Efekty leczenia, wyrażone jako zyskane lata życia i zyskane lata życia w pełnym zdrowiu oraz bezpośrednie koszty medyczne z perspektywy płatnika (NFZ+pacjent) modelowano w horyzoncie mającym odpowiadać dożywotniemu – 10 lat dla I i 5 lat dla II linii leczenia.

<sup>1,2</sup>

W przedstawionej analizie koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) w wyniku zastosowania pazopanibu zamiast interferonu  $\alpha$  w I linii leczenia oszacowano na [redacted] zł, a koszt zyskania roku życia (LYG) - na [redacted] zł. W porównaniu z sunitynibem przyjęto założenie o jednakowej efektywności klinicznej i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

<sup>1</sup>

W terapii II linii koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) w wyniku zastosowania pazopanibu zamiast leczenia objawowego oszacowano na [redacted] zł a koszt zyskania roku życia (LYG) - na [redacted] zł. W porównaniu z sorafenibem przyjęto założenie o jednakowej efektywności klinicznej i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów; leczenie pazopanibem miałyby być tańsze od terapii sorafenibem o [redacted] zł.

<sup>2</sup>

Wszystkie wymienione porównania, z wyjątkiem porównania z leczeniem objawowym w II linii, oparto na przeprowadzonych w ramach analizy efektywności klinicznej porównaniach pośrednich, przyjęte założenia co do równoważności lub przewagi klinicznej pazopanibu nad aktywnymi komparatorami są zatem obciążone znacznym stopniem niepewności (co związane jest z opisanymi już wątpliwościami dotyczącymi interpretacji wyników analizy efektywności klinicznej).

Narodowy Fundusz Zdrowia szacuje roczną liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia pazopanibem na ponad [redacted] osób (w tym [redacted] osób do leczenia I linii). Przyszłe wydatki na leczenie pazopanibem w ramach programu zdrowotnego, w latach po stabilizacji udziału tego leku w rynku, NFZ prognozuje na [redacted] zł w leczeniu I linii i [redacted] zł w leczeniu II linii.

<sup>1,2</sup>

Spośród odnalezionych rekomendacji dotyczących finansowania pazopanibu ze środków publicznych w leczeniu I rzutu, dwie agencje – NICE (Wielka Brytania) i SMC (Szkocja) - wydały rekomendacje pozytywne, natomiast HAS (Francja) i PBAC (Australia) wydały rekomendacje negatywne. Finansowanie pazopanibu w II linii negatywnie zarekomendowały HAS i PBAC a NICE i SMC nie wydały dotychczas rekomendacji dotyczącej finansowania pazopanibu w II linii leczenia. Wszystkie wspomniane rekomendacje wydano w latach 2010-2011.<sup>1,2</sup>

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

### **Piśmiennictwo**

1. Raport „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib (I linia). Ocena świadczenia opieki zdrowotnej.” nr AOTM-OT-0430. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, czerwiec 2011.
2. Raport „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib (II linia). Ocena świadczenia opieki zdrowotnej.” nr AOTM-OT-0444. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, czerwiec 2011.
3. Korespondencja z Ministerstwem Zdrowia (załączniki do Raportu nr AOTM-OT-0431).
4. Książek A, Załuska W. Nowotwory układu moczowego. W: Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna praktyczna: Kraków, 2010.
5. Szczeklik A. i wsp. Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM. Medycyna Praktyczna: Kraków 2006.
6. Stelmach A, Borówka A, Chłosta P, Demkow T, Jaszczyński J, Łuczyńska E, Sadzikowska J, Skoneczna I, Wilk W. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Via Medica, Gdańsk, 2009. Aktualizacja 22.04.2010 [dostęp online]. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
7. Charakterystyka produktu leczniczego Votrient.