



Wiarygodność wnioskowania z porównań pośrednich na przykładzie pazopanibu

Maciej Nowicki MD, MBA
HTA Audit

*Prezentacja na podstawie przeprowadzonego audytu dokumentacji HTA dla leku pazopanib
sfinansowanego przez firmę GSK*



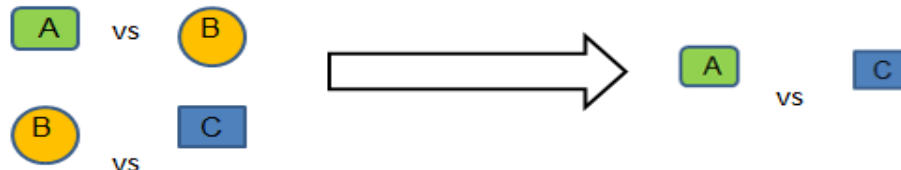
Porównanie pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora

- Najbardziej wiarygodne informacje nt. względnej skuteczności porównywanych interwencji – randomizowane kontrolowane badania kliniczne (RCT; *Randomized controlled trial*)
- Często jednak – brak badań bezpośrednio porównujących interwencje alternatywne (badania „head to head”, **H2H**)



wówczas zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną referencję

- Metoda ta polega na pośrednim porównaniu efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub metaanalizach, w których wykorzystano taki sam komparator (**substancję referencyjną**) w grupach kontrolnych.





Metody porównania pośredniego

- Porównanie pośrednie bez dostosowania w grupach wydzielonych (*naive indirect comparison*)
- Porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Buchera
- Porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej metodą Lumley'a (*Lumley network metaanalysis*)
- Porównanie pośrednie metodą Bayes'a
- Porównanie mieszane (*Mixed Treatment Comparison*)



Porównanie pośrednie bez dostosowania

Badanie 1

A vs B

Badanie 2

C vs D



A vs C



Charakterystyka metody Buchera

- Konieczne badania ze wspólnym komparatorem
- Konieczne założenie, że względna efektywność poszczególnych interwencji nie różni się między badaniami
- Konieczne założenie o niezależności porównywanych par interwencji
- Możliwość oszacowania OR – *odds ratio*, iloraz szans
 - istnieją modyfikacje dotyczące pozostałych parametrów:

RR – *relative risk*, ryzyko względne

RD – *risk difference*, różnica ryzyka

MD – *mean difference*, różnica średnich

HR – *hazard ratio*, hazard względny



Charakterystyka metaanalizy sieciowej

- Możliwość porównywania przez więcej niż jeden komparator (A vs B; B vs C; C vs D => A vs D)
- Nie jest konieczny jeden wspólny komparator (różnica w porównaniu z metodą Buchera)
- Więcej niż jedna ścieżka prowadząca do porównania dwóch opcji (oznaczanie stopnia niespójności między ścieżkami)
 - gdy porównanie różnymi ścieżkami daje te same wyniki, wówczas rośnie prawdopodobieństwo, że porównanie pośrednie prawidłowo odzwierciedla rzeczywistą różnicę między interwencjami
- Możliwość „wkomponowania” porównania bezpośredniego do metaanalizy sieciowej



Charakterystyka metody Bayesowskiej

- Obejmuje dwie techniki:

- ✓ *Intermediate outcomes*

konieczność oceny wpływu interwencji na twarde punkty końcowe, a dostępne są tylko wyniki w odniesieniu do surogatów

- ✓ *Technology families*

porównanie interwencji, które były oceniane względem wspólnego komparatora



Charakterystyka porównania mieszanego (*Mixed Treatment Comparison*)

- Stosowane w celu połączenia danych z porównań bezpośrednich i pośrednich w sytuacjach, gdy wyniki porównania pośredniego nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie.
- Wykorzystywane również w sytuacjach, gdzie jest wiele alternatywnych interwencji, a porównania bezpośrednie są tylko między niektórymi z nich.



Homogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

- Porównanie pośrednie jest tym **bardziej wiarygodne (i uprawnione)**, im większa jest **homogeniczność badań klinicznych**, na których porównanie pośrednie zostało oparte.
- Istotne jest więc uwzględnienie:
 - populacji włączonej do porównywanych badań (m. in. kryteria włączenia/wykluczenia, liczba pacjentów w porównywanych grupach),
 - specyfiki interwencji, jej dawkowania, okresu przyjmowania leku,
 - komparatorów, stosowanych w pozostałych badaniach,
 - ocenianych punktów końcowych,
 - w jaki sposób badania zostały zaprojektowane.
- Dla każdego z elementów niezbędna jest ocena ewentualnego wpływu na wyniki końcowe.



Porównanie pośrednie w analizach klinicznych – warunki polskie

Wytyczne AOTM:

- Gdy brak badań H2H – zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego
- Warunki:
 - dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie porównywano do tej samej interwencji
 - badania – na podst. przeglądu systematycznego
 - dokładna analiza metodyki badań – zestawienie różnic
 - **ostrożna interpretacja wyników**, opis ograniczeń, analiza wrażliwości
- Porównania pośrednie mogą być wykonywane i prezentowane niezależnie od porównań bezpośrednich

Minimalne wymagania MZ – brak odniesienia do kwestii porównań pośrednich



Porównanie pośrednie w analizach klinicznych – wytyczne światowe

- Wielka Brytania: 2008 NICE Guide to the Methods of Technology Appraisal:

Preferowane są badania H2H, jednak w przypadku ich braku należy rozważyć przeprowadzenie porównania pośredniego.

- Kanada: 2006 CADTH Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada

Jeśli brak jest badań H2H, w analizie możliwe jest zastosowanie porównania pośredniego.

- Francja: HAS – brak wytycznych odnośnie porównania pośredniego



Porównanie pośrednie – rekomendacje pozytywne, np.

-
- Rekomendacja nr 45/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 27 czerwca 2011 r.

Pozytywna rekomendacja dla tenefowiru w leczeniu przewlekłego WZW B w ramach PT

- „tenefowir jest terapią dominującą wobec komparatorów, co oznacza, że jego stosowanie pozwala uzyskać lepsze efekty zdrowotne przy niższych kosztach terapii.”

W AEf:

- porównanie bezpośrednie: tenefowir vs adefowir;
- porównanie pośrednie:
 - tenefowir vs adefowir (dodatkowo);
 - tenefowir vs entekawir (brak badań H2H)



Porównanie pośrednie – rekomendacje negatywne, np.

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

- Rekomendacja Prezesa AOTM oraz stanowisko Rady Konsultacyjnej z dn. 27. 06. 2011 roku:
RK uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia jako świadczenia gwarantowanego, Prezes AOTM przychylił się do opinii
- Zgodnie ze stanowiskiem RK oraz rekomendacją Prezesa AOTM główną przyczyną zakwestionowania zasadności refundacji pazopanibu w terapii I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego są **ograniczone dowody** wskazujące na porównywalną skuteczność pazopanibu oraz sunitynibu.
- *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.*¹³



Inne rekomendacje dla pazopanibu na podstawie porównania pośredniego (1)

– analogiczna metodyka porównania pośredniego jak w analizach złożonych do AOTM

- **Pozytywne rekomendacje**

➤ Wielka Brytania – NICE (2011):

Uwagi: dostępne dane nie były idealne do tego typu oceny, aczkolwiek wynika to z braku istniejących dowodów naukowych w zakresie bezpośredniego porównania pazopanibu z sunitynibem i interferonem alfa, a nie z ograniczeń zastosowanej metodyki porównania pośredniego

- *The ERG stated that the evidence base was not ideal for this appraisal as there were no data available from head-to-head comparisons of pazopanib with sunitinib or interferon- α . However, the ERG commented on the **substantial amount of evidence on the efficacy and safety of pazopanib and on the considerable effort that NICE technology appraisal guidance had gone into providing these data, and the methods were generally well reported.***



Inne rekomendacje dla pazopanibu na podstawie porównania pośredniego (2)

– analogiczna metodyka porównania pośredniego jak w analizach złożonych do AOTM)

- **Pozytywne rekomendacje**

- Szkocja – SMC (2011):

Uzasadnienie: istotny wpływ pazopanibu na wydłużenie PFS w porównaniu do placebo, a także brak różnic w skuteczności leku oraz głównego komparatora w przeprowadzonym porównaniu pośrednim.

- *Pazopanib was superior to placebo for the primary endpoint, progression free survival, in the whole population and the treatment naïve and cytokine pre-treated sub-groups. **An indirect comparison demonstrated that pazopanib had similar efficacy to the main comparator.***
- *There are no direct comparative data for pazopanib for the treatment of metastatic RCC. (...) The company provided an adjusted (Bucher method) indirect comparison of pazopanib versus sunitinib to provide some comparative efficacy and safety data, and to support the economic analysis.*
- *SMC statistical advice indicated that, although there are limitations with the Bucher indirect comparison method and a mixed treatment comparison may be preferable, a number of sensitivity analyses were performed **which gives some confidence in the results.** Therefore the indirect comparison provides some evidence that pazopanib has comparable efficacy and safety to sunitinib.*



Inne rekomendacje dla pazopanibu na podstawie porównania pośredniego ⁽³⁾

– analogiczna metodyka porównania pośredniego jak w analizach złożonych do AOTM)

- **Pozytywne rekomendacje**

- Australia – PBAC (2012):

Uwagi:

Rekomendacja z 2011 r. – negatywna: *The PBAC rejected the submission because based on the currently available data, there is significant uncertainty as to whether pazopanib is non-inferior to sunitinib in the treatment of stage IV advanced and/or metastatic, clear cell variant, renal cell carcinoma.*

Rekomendacja 2012 r. – ponowna ocena, rekomendacja na podst. analizy minimalizacji kosztów (pazopanib vs sunitinib): *Recommended on a cost-minimisation basis compared with sunitinib.*

- Nowa Zelandia – PHARMAC (2012) – brak szczegółowego uzasadnienia



Inne rekomendacje dla pazopanibu na podstawie porównania pośredniego (4)

– analogiczna metodyka porównania pośredniego jak w analizach złożonych do AOTM

- **Brak rekomendacji** dla pazopanibu

Kanada – CADTH

- **Negatywne rekomendacje**

➤ Francja: HAS (2011):

Uzasadnienie: pazopanib wykazał skuteczność w porównaniu do placebo, jednak nie ma wystarczających dowodów odnośnie jego skuteczności w porównaniu do innych inhibitorów kinazy tyrozynowej (sunitynib, sorafenib)

- *In the absence of any direct comparison, the dossier cites the results of an indirect comparison carried out by the applicant against the available drugs. In this regard, the Committee would like to point out that: **the indirect comparison network is very poor**, the heterogeneity cannot really be evaluated, certain levels of effect correspond to results from intermediate analyses, and are therefore potentially biased (overestimation of treatment effect). **Overall, the results are uninformative**, with very wide confidence intervals; they are therefore exploratory, and it is not possible to draw any conclusions from them.*



-
- **Public consultation of Pilot assessment using the draft model for Rapid Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals and guidelines**
 - http://www.eunetha.eu/Public/Work_Packages/EUnetHTA-Joint-Action-2010-12/EUnetHTA-JA-Public-Consultations/Public-Consultation-WP5/
 - **Objective:**
 - The purpose of the pilot was to test the usability of the draft HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals and draft guidelines that are being developed in work package 5 of Joint Action 1.
We are pleased to announce that as of today the pilot assessment report has entered the public consultation phase.
 - **This consultation will take place between 6 June and 6 July 2012.**



Relative effectiveness of pharmaceuticals.
Pilot assessment using the draft REA Model,
3rd version 6 June 2012



Summary table of relative effectiveness of pazopanib

First line (treatment-naïve patients)

	Health benefit			Harm		
	OS HR (95% CI)	QoL	PFS HR (95% CI)	Serious AEs	Severe AEs (Grade 3-4) RR (95% CI)	Frequent AEs of any severity grade RR (95% CI)
Pazopanib	HR=0.97 (0.36-2.61) <i>D0001</i>	No comparative data available <i>D0012&D0013</i>	HR=0.95 (0.58-1.57) <i>D0006</i>	No comparative data available <i>C0008a</i>	No comparative data available <i>C0008a</i>	Fatigue: RR 0.21 (0.06, 0.77).in favour of pazopanib Diarrhoea RR 0.16 (0.04, 0.58).in favour of pazopanib Other AEs P>0.05 <i>C0008a</i>
Sunitinib						
Quality of body of evidence	Very low (GRADE) HR derived from indirect comparison	NA	Very low (GRADE) HR derived from indirect comparison	NA	NA	Quality of body of evidence was not assessed. Significance is based on one of the two routes of indirect comparison.



Relative effectiveness of pharmaceuticals.
Pilot assessment using the draft REA Model,
3rd version 6 June 2012



-
- *There are no studies directly comparing pazopanib with its comparators (except for best supportive care). Therefore, methods of indirect comparison were used in the evidence synthesis. The validity of the indirect comparison rests on the assumption of similarity. If the trials included in the evidence synthesis differ, however, and the differences are modifiers of relative treatment effect, the results of the indirect comparison are biased. (...) However clinical trials often differ in design but these differences do not always imply effect modification.*
 - *Due to the lack of direct head-to-head trials all differences between pazopanib and its active comparators are based on indirect comparison. This, together with **limited evidence on the comparators**, makes confidence intervals wide. Randomised controlled trials directly comparing the agents would provide more evidence, potentially enabling more robust conclusions.*
 - *By December 2012 the data collection for the primary outcome measure (progression free survival) of a clinical phase III study, which compares directly pazopanib and sunitinib in the treatment of locally advanced and/or metastatic RCC (**COMPARZ**) will be concluded and the study will be completed by **December 2014***



Leczenie raka nerki w Polsce (1)

OBECNIE

- Załącznik nr 5 do zarządzenia nr 5/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 r. – **Wykaz Terapeutycznych Programów Zdrowotnych**
- **Leczenie raka nerki** – Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej
- **Substancje czynne finansowane w ramach programu:**

I linia leczenia: SUNITYNIB

pacjenci, którzy nie byli wcześniej poddawani farmakologicznemu leczeniu

II linia leczenia:

SORAFENIB – pacjenci z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem INT α lub udokumentowanymi przeciwwskazaniami do dalszego stosowania INT α

EWEROLIMUS – pacjenci z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib albo sorafenib) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii





Leczenie raka nerki w Polsce (2)

Po 1 lipca 2012

- Załącznik nr 4 do zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego NFZ z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) – **Wykaz Programów Zdrowotnych (lekowych)**
- **Leczenie raka nerki**
- **Substancje czynne finansowane w ramach programu:**

SUNITYNIB



SORAFENIB

EWEROLIMUS



Porównanie pośrednie – pazopanib vs sunitynib

Uwagi:

- Pazopanib – czerwiec 2010 – dopuszczenie do obrotu, stąd ograniczona liczba zarówno pierwotnych, jak i wtórnych doniesień naukowych
- Brak badań H2H: PAZ vs INT α , PAZ VS SUN
- Poprawna metodyka porównania pośredniego, zastosowana metoda Buchera
- Ograniczenia porównania pośredniego – heterogeniczność badań dla PAZ i SUN.
- Badanie H2H (COMPARZ) PAZ vs SUN w I linii leczenia RCC – w toku

Wnioski:

- Zbliżona skuteczność PAZ i SUN,
- Przeprowadzone w ramach AEF porównanie pośrednie stanowi na chwilę obecną **najlepszy dostępny dowód naukowy** na porównawczą efektywność kliniczną PAZ vs SUN



Dziękuję za uwagę

nowicki@htaaudit.eu