



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Fotivda (tiwozanib)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie raka nerki (ICD-10: C.64)”
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.1.2020

Data ukończenia: 13 marca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (EUSA Pharma (UK) Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (EUSA Pharma (UK) Limited) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: EUSA Pharma (UK) Limited

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACS	American Cancer Society
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSC	ang. Best Supportive Care
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	complete response
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
DR	duration of response
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FKSI-DRS	FACT Kidney Symptom Index–Disease-Related Symptoms
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
INF-α	interferon alfa
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
KT	tomografia komputerowa

LDH	dehydrogenaza mleczanowa
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MAIC	ang. Matched-adjusted indirect comparision
MR	rezonans magnetyczny
MSKCC	ang. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
mTOR	ang. mammalian target of rapamycin kinase
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	meta-analiza sieciowa
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	objective response rate
OS	przeżycie całkowite
PAZ	pazopanib
PFS	przeżycie wolne o progresji
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PR	partial response
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RNK/RCC	rak nerkowokomórkowy (renal cell carcinoma)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RTG	badanie rentgenowskie
SAE	ciężkie działania niepożądane
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)

SITS	Safe Implementation of Treatments in Stroke
SMC	Scottish Medicines Consortium
SOR	sorafenib
SUN	sunitynib
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TIW	tiwozanib
TSH	hormon tyreotropowy
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)
VEGF	naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu
VEGFR	receptor naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	40
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	40

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	40
4.3.	Komentarz Agencji	41
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	42
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	43
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	46
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	47
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	53
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	54
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	54
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	55
5.4.	Komentarz Agencji	55
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	56
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	56
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	59
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	61
6.4.	Komentarz Agencji	61
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	63
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	64
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	65
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	67
11.	Kluczowe informacje i wnioski	68
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	72
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	73
14.	Źródła.....	74
15.	Załączniki.....	77

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 10.01.2020 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1261.2019.16.DK
PLR.4600.1262.2019.16.DK

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Fotivda (tiwozanib) kapsułki twarde, 890 mcg, 21 kaps., kod EAN: 05060146291712,
 - Fotivda (tiwozanib) kapsułki twarde, 1 340 mcg, 21 kaps., kod EAN: 05060146291699
 - Wnioskowane wskazanie:
 - zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Fotivda (tiwozanib) kapsułki twarde, 890 mcg, 21 kaps., kod EAN: 05060146291712:
 - Fotivda (tiwozanib) kapsułki twarde, 1 340 mcg, 21 kaps., kod EAN: 05060146291699:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

EUSA Pharma (Netherlands) B.V.

Johannes Vermeerplein 11

1071 DV

Amsterdam

Holandia

Wnioskodawca

EUSA Pharma (UK) Limited

Wielka Brytania, 4TZ, Hemel Hempstead,

Breakspear Park, Breakspear Way, HP2,

0044 (0) 3305001140, 0044 (0) 3305001154

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 10.01.2020 r., znak PLR.4600.1261.2019.16.DK PLR.4600.1262.2019.16.DK (data wpływu do AOTMiT 9.01.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Fotivda (tiwozanib) kapsułki twarde, 890 mcg, 21 kaps., kod EAN: 05060146291712,
- Fotivda (tiwozanib) kapsułki twarde, 1 340 mcg, 21 kaps., kod EAN: 05060146291699

w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 31.01.2020 r., znak OT.4331.1.2020.KMu.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.02.2020 r. pismem znak z dnia 21.02.2020 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Fotivda (tiwozanib) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, [REDAKTOWANE], Kraków, maj 2019 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Fotivda (tiwozanib) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, [REDAKTOWANE], Kraków, czerwiec 2019 r. (aktualizacja: luty 2020 r.)
- Analiza ekonomiczna dla leku Fotivda (tiwozanib) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, [REDAKTOWANE], Kraków, czerwiec 2019 r. (aktualizacja: luty 2020 r.)
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Fotivda (tiwozanib) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, [REDAKTOWANE], Kraków, czerwiec 2019 r. (aktualizacja: luty 2020 r.)
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Fotivda (tiwozanib) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, [REDAKTOWANE], Kraków, czerwiec 2019 r. (aktualizacja: luty 2020 r.)
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Fotivda (tiwozanib) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4331.1.2020.KMu.2

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Fotivda, Zlecenie MZ]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Fotivda (tiwozanib), kapsułki twarde, 890 mcg, 21 kaps., kod EAN: 05060146291712 Fotivda (tiwozanib), kapsułki twarde, 1 340 mcg, 21 kaps., kod EAN: 05060146291699
Kod ATC	L01XE34 (leki przeciwnowotworowe, inh bitory kinazy białkowej)
Substancja czynna	tiwozan b / tiwozan bu chlorowoderek jednowodny
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka tiwozanibu wynosi 1 340 mikrogramów raz na dobę przez 21 dni, po czym należy zrobić przerwę wynoszącą 7 dni, aby zakończyć jeden pełny cykl leczenia trwający 4 tygodnie.</p> <p>Ten schemat leczenia należy kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Nie należy stosować więcej niż jednej dawki produktu Fotivda na dobę.</p> <p><u>Modyfikacja dawki</u></p> <p>Wystąpienie działań niepożądanych może wymagać tymczasowego przerwania leczenia tiwozanibem i (lub) zmniejszenia dawki tiwozanibu.</p> <p>Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, dawkę tiwozanibu można zmniejszyć do 890 mikrogramów raz na dobę w ramach normalnego schematu leczenia przez 21 dni, po którym następuje 7-dniowa przerwa.</p>
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Tiwozanib silnie i selektywnie blokuje wszystkie 3 receptory naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR), a w badaniach in vitro stwierdzono, że blokuje indukowane przez VEGF reakcje biochemiczne i biologiczne, w tym wywołaną przez ligand VEGF fosforylację wszystkich trzech VEGFR 1, 2 i 3, a także proliferację ludzkich komórek śródbłonka. Następną najbardziej silnie hamowaną kinazę stanowi c-kit, jest ona jednak 8-krotnie mniej podatna na inibicję przez tiwozanib, niż VEGFR 1, 2 i 3. VEGF stanowi silny czynnik aktywacji mitogenezy, odgrywający kluczową rolę w angiogenezie oraz przepuszczalności naczyniowej tkanek nowotworowych. Poprzez zablokowanie aktywacji VEGFR wywoływanej przez VEGF, tiwozanib hamuje angiogenezę i przepuszczalność naczyniową tkanek nowotworowych, co w badaniach in vivo prowadziło do hamowania wzrostu guza.</p>

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Fotivda, EMA¹]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	24.08.2017 r., EMA (data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Fotivda jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz u pacjentów dorosłych bez wcześniejszej inibicji szlaku VEGFR i mTOR z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny.
Status leku sierocego	nie dotyczy

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fotivda> (dostęp dnia 3.02.2020 r.)

Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Podmiot odpowiedzialny został zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu.</p> <p>Pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu powinien zostać przedłożony w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <p>Produkt leczniczy Fotivda będzie ponadto dodatkowo monitorowany (został oznaczony czarnym trójkątem).</p>
---------------------------------------	---

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Fotivda (tiwozanib) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Fotivda (tiwozanib), kapsułki twarde, 890 mcg, 21 kaps., kod EAN: 05060146291712: [REDACTED] Fotivda (tiwozanib), kapsułki twarde, 1 340 mcg, 21 kaps., kod EAN: 05060146291699: [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i powyżej; histologicznie potwierdzone rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym; nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym); brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki lub dalsza progresja choroby po jednej wcześniejszej terapii z zastosowaniem cytokiny; uprzednie wykonanie nefrektomii (radycznej lub oszczędzającej); udokumentowana obecność przerzutów narządowych; zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej RTG lub MR; nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy); stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego; korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center); wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; nieobecność innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy oraz raka podstawnokomórkowego skóry; adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi;

	<p>a) wyniki badań czynności wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta), - aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy, <p>b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górną granicę normy,</p> <p>c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba płytek krwi większa lub równa $10^5/\text{mm}^3$, - bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa $1500/\text{mm}^3$, - poziom hemoglobiny większy lub równy 9,5 g/dl; <p>14) czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie;</p> <p>15) nieobecność chorób układu sercowo-naczyniowego, które nie mogą być opanowane przy użyciu dostępnych metod leczenia;</p> <p>16) niestosowanie preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>).</p> <p>Kryteria włączenia muszą być spełnione łącznie.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na tiwozanib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) ciąża i karmienie piersią; 4) nawracająca lub nieakceptowana toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO; 5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego; 6) wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia; 7) istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.
Dawkowanie	<p>9.1 Zalecana dawka tiwozanibu wynosi 1340 µg doustnie raz na dobę przez 21 dni, po czym następuje 7-dniowa przerwa, co stanowi pełny 4-tygodniowy cykl leczenia.</p> <p>9.2 W przypadku wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych należy przerwać stosowanie leku aż do zmniejszenia się ich nasilenia oraz należy rozważyć redukcję dobowej dawki tiwozanibu do 890 µg raz na dobę przez 21 dni, z następującą po tym okresie 7-dniową przerwą.</p> <p>9.3 Jeżeli ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w ciągu 4 tygodni mimo przerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie.</p> <p>9.4 Jeżeli pomimo redukcji dawki do 890 µg raz na dobę istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane ponownie wystąpią, należy zakończyć leczenie.</p> <p>9.5 U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecane jest stosowanie tiwozanibu w dawce 1340 µg, podawanego raz na dwa dni. Stosowanie tiwozanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>9.6 Nie występuje konieczność modyfikowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych.</p>
Badania przy kwalifikacji do leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 4) oznaczenie stężenia mocznika; 5) oznaczenia stężenia kreatyniny; 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 10) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH); 11) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy; 12) oznaczenie białka w moczu; (...) 16) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych; 17) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 18) badanie KT klatki piersiowej i jamy brzusznej; 19) badanie RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie; 20) badanie KT lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji przerzutów);

	21) elektrokardiogram (EKG); 22) pomiar ciśnienia tętniczego; 23) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.
	1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 3) oznaczenia stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny; (...) 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 9) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 10) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH); 11) oznaczenie białka w moczu; (...) 13) elektrokardiogram (EKG). Badania wykonuje się: co 4 tygodnie
Monitorowanie skuteczności leczenia	1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru; 2) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT; 3) elektrokardiogram (EKG); 4) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1) nie rzadziej niż co 12 tygodni; w przypadku prowadzenia leczenia dłużej niż przez 3 lata badania obrazowe mogą być wykonywane co 6 miesięcy lub w przypadku wystąpienia objawów klinicznych; 2) przed zakończeniem: (...) b) co trzeciego kursu leczenia; 3) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST lub Choi.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Fotivda (tiwozanib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”.

Analizy wnioskodawcy obejmują wnioskowaną populację.

Produkt leczniczy Fotivda miałby być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej oceniany lek, jak i większość świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej, a zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję (dr n. med. Wiesław Bał, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) jako potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej wskazał:

- „Program wprowadza nowy lek i tym samym poszerza możliwości w terapii chorych na przerzutowego raka nerki z grupy dobrego rokowania. Nadal pozostajemy bez poprawy w zakresie skuteczności leczenia chorych z grupy pośredniego (i złego) rokowania.”
- „Profil działań niepożądanych nieco różni się od leków, które są refundowane i szeroko stosowane w Polsce (sunitynib, pazopanib). Wyniki metaanalizy wskazują, że jest to prawdopodobnie lek o najkorzystniejszym profilu toksyczności (w porównaniu z sunitynibem i pazopanibem).”²

² Źródło danych wskazane przez eksperta: Manz K.M., et al.: Efficacy and Safety of Approved First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatments in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Network Meta-Analysis. Adv Ther. 2020 Feb; 37(2): 730-744.

- „Druga linia leczenia (po cytokinach) jest w Polsce praktycznie nie stosowana, ponieważ interferon alfa-2a nie jest w Polsce dostępny a jego pegylowana forma nie otrzymała pozytywnej opinii AOTM w leczeniu chorych na zaawansowanego raka nerki.”

Jako rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów z wnioskowanej populacji dr Bał wskazał:

- „Zmiany w programie lekowym znoszące / łagodzące zapisy, których dotyczą zastrzeżenia (...):”
 - „brak możliwości powrotu do leczenia u chorych, którzy przzerwali leczenie bez progresji (np. z powodu zdarzeń losowych)”,
 - „brak możliwości kontynuacji u chorych z oligoprogresją (w sytuacji opanowania ognisk choroby za pomocą chirurgii i/lub radioterapii)”,
 - „brak możliwości zmiany leczenia (np. z sunitynibu na pazopanib lub odwrotnie) w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (specyficznych dla danego leku), które uniemożliwiają choremu kontynuację leczenia w programie lekowym”.

„Objęcie refundacją rekomendowanego przez ESMO zestaw leków (nivolumab, ipilimumab lub aksytynib/pembrolizumab) dla chorych na zaawansowanego RCC z grupy pośredniego rokowania.”

3.2. Problem zdrowotny

Klasyfikacja ICD-10: C64 – nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej

Definicja

Rak nerki nie jest jedną chorobą, jego poszczególne podtypy rozpoznawane są na podstawie badania histopatologicznego i związane są z odmiennym przebiegiem klinicznym. Różnią się też wrażliwością na terapie onkologiczne.

Rak nerkowokomórkowy (RNK, ang. renal cell carcinoma, RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek.

[Szczeklik 2018, <http://onkologia.org.pl/nawotwory-nerki/> (dostęp dnia: 4.02.2020 r.)]

Klasyfikacja

Podział RCC uzależniony jest od morfologii, uwarunkowań genetycznych oraz rodzaju komórek, z których się wywodzi.

Zgodnie z klasyfikacją WHO wyróżnia się 3 główne typy histologiczne raka nerki:

- typ jasnokomórkowy (80-90% przypadków);
- typ brodawkowaty (10-15% przypadków), obejmuje dodatkowo 2 podtypy: podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem podtyp 2;
- typ chromofobny (4-5% przypadków).

Tabela 5. Podział i charakterystyka nowotworów nerkowokomórkowych (RCC)

Typ	Odsetek przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki	Typowe mutacje genetyczne	Charakter guza	Obraz histopatologiczny
Rak jasnokomórkowy wywodzący się z komórek cewek bliższych	65-75	zespół VHL	sporadyczny, jednostronny, ograniczony, bogato unaczyniony	komórki okrągłe z dużą ilością cytoplazmy bogatej w cholesterol, gl kogen i lipidy
Rak brodawkowaty wywodzący się z komórek cewek bliższych	10-15	dotyczą C-metioniny (podtyp 1) lub hydratazy fumaranu (podtyp 2)	obustronny, wielogniskowy	komórki zawierające ziarnistości zasadochłonne lub kwasochłonne, tworzące struktury brodawkowe lub cewkowe, ubogo unaczynione

Typ	Odsetek przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki	Typowe mutacje genetyczne	Charakter guza	Obraz histopatologiczny
Rak chromofobny	5	zespół Brita, Hogg i Dubégo (BHD)	rak najlepiej rokujący	komórki z przezroczystą cytoplazmą zawierające struktury siateczkowe, m kronacznia
Onocytoma	5	zespół Brita, Hogg i Dubégo (BHD)	rak dobrze rokujący	komórki kwasochłonne

Inne typy RCC, stanowiące <1% przypadków, to charakteryzujące się złym rokowaniem: rak wywodzący się z cewki zbiorczej (Belliniego) i rak rdzeniasty.

[Szczeklik 2018, PTOK 2013]

Tabela 6. Klasyfikacje zaawansowania klinicznego RCC według sytemu TNM [PTOK 2013]

T	Guzy pierwotny
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
T1	Guzy o największym wymiarze ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
T1a	Guzy o największym wymiarze ≤ 4 cm, ograniczony do nerki
T1b	Guzy o największym wymiarze > 4 cm i ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
T2	Guzy o największym wymiarze > 7 cm, ograniczony do nerki
T2a	Guzy o największym wymiarze > 7 cm i ≤ 10 cm, ograniczony do nerki
T2b	Guzy o największym wymiarze > 10 cm, ograniczony do nerki
T3	Guzy wrażliwe w duże naczynia żyłne lub nacieka tkanki około-nerkowe; nie ma nacieku nadnercza po stronie zajętej nerki i przekraczania powięzi Geroty
T3a	Guzy z makroskopowo stwierdzonym zajęciem światła żyły nerkowej lub jej dużych dopływów segmentalnych (zawierających w ścianie mięśniówkę) albo naciekający tkankę tłuszczową około-nerkową i/lub zatoki nerki, ale bez przekraczania powięzi Geroty
T3b	Nowotwór z makroskopowo stwierdzonym zajęciem światła żyły głównej dolnej poniżej przepony
T3c	Nowotwór z makroskopowo stwierdzonym zajęciem światła żyły głównej dolnej powyżej przepony lub naciekający jej ścianę
T4	Nowotwór naciekający poza powięź Geroty, w tym z zajęciem „przez ciągłość” nadnercza po stronie zajętej nerki
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzut w pojedynczym regionalnym węzle chłonnym
N2	Przerzuty w > 1 węzle chłonnym
M	Przerzuty odległe
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Obecny przerzut odległy

Tabela 7. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM raka nerkowokomórkowego [PTOK 2013]

Stopień I	T1, N0, M0
Stopień II	T2, N0, M0
Stopień III	T3, N0, M0 T1-3, N1, M0
Stopień IV	T4, każde N, M0 Każde T, N2, M0 Każde T, każde N, M1

Etiologia i patogeneza

Etiologia raka nerkowokomórkowego jest nieznaną, jednak rolę odgrywają:

- zaburzenia genetyczne – rzadki czynnik, tylko około 5% RCC jest uwarunkowanych genetycznie jako składnik dziedzicznych zespołów (m.in. zespołu von Hippel_Lindau, zespołu dziedzicznego

brodawkowatego RCC). Zachorowanie występują wówczas głównie w młodym wieku i dotyczą wielu osób w rodzinie;

- czynniki nabyte:
 - palenie papierosów (jeden z głównych czynników ryzyka – szacuje się, że około 30% nowotworów nerki u mężczyzn i około 24% u kobiet ma związek z paleniem tytoniu),
 - otyłość z nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza u kobiet,
 - narażenia zawodowe, np. na wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, trichloroetylen i perchloroetylen, kadm, azbest),
 - nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek,
 - napromieniowanie miednicy,
 - stosowanie dużej ilości leków przeciwbólowych zawierających fenacetynę.

[Szczeklik 2018, <http://onkologia.org.pl/nawotwory-nerki/> (dostęp dnia: 4.02.2020 r.), PTOK 2013]

Obraz kliniczny

Wiele nowotworów nerek nie powoduje objawów i ich wykrycie w badaniu palpacyjnym jest możliwe dopiero w późnym stadium choroby. Obecnie większość RCC (40-60%) rozpoznaje się przypadkowo na podstawie badań obrazowych wykonywanych z innych przyczyn.

Objawy podmiotowe:

- krwimocz – zwykle występuje okresowo i nie towarzyszy mu ból, mogą być obecne cylindryczne skrzepy;
- objawy ogólne – zmniejszenie masy ciała i osłabienie, okresowa gorączka z nocnymi potami.

Objawy przedmiotowe:

- guz w jamie brzusznej;
- powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i nadobojczykowych spowodowane przez przerzuty;
- obrzęki kończyn dolnych i żylaki powrózka nasiennego (najczęściej po lewej stronie) wskutek masywnego zajęcia węzłów chłonnych zaotrzewnowych oraz (rzadziej) bezpośredniego naciekania naczyń żylnych;
- wyniszczenie (w zaawansowanym stadium choroby);
- nadciśnienie tętnicze (związane z wydzielaniem reniny przez komórki rakowe).

Klasyczne objawy guza nerki (triada Virchowa), tj.: guz wyczuwalny przez powłoki, ból w okolicy lędźwiowej oraz krwimocz współwystępują obecnie tylko u < 5% chorych, zwykle w stadium zaawansowanego raka.

W 60-70% rozpoznanych RCC zmiana ograniczona jest do nerki. W 10-15% przypadków stwierdza się obecność regionalnych przerzutów (do okolicznych węzłów chłonnych) i naciekanie narządów sąsiednich (np. nadnercza), a w 20-25% występują przerzuty odległe, najczęściej do płuc, kości, mózgu, wątroby i nadnerczy.

[Szczeklik 2018, PTOK 2013]

Epidemiologia

Nowotwory nerki stanowią około 3% nowotworów u ludzi dorosłych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem litego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Najczęściej rozwija się u osób po 40 r.ż., średni wiek pacjentów w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat, chociaż może dotyczyć również małych dzieci, w wieku nawet 6 miesięcy.

Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 10,33 dla mężczyzn i 5,41 dla kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zgonów na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 4,51 dla mężczyzn i 1,83 dla kobiet.

W 2017 r. nowotwory złośliwe nerki stanowiły w Polsce 3,8% wszystkich nowotworów złośliwych wśród mężczyzn i 2,5% wśród kobiet.

[Szczeklik 2018, Nowotwory KRN 2017, <http://onkologia.org.pl/nowodwory-nerki/> (dostęp dnia: 4.02.2020 r.)]

Tabela 8. Zachorowalność na nowotwory nerki w Polsce w latach 1990-2017 [Dane KRN]

Rok	Zachorowania [liczba]		
	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
1990	1 511	1 082	2 593
1995	2 041	1 409	3 450
2000	2 162	1 462	3 624
2005	2 260	1 479	3 739
2010	2 736	1 908	4 644
2015	3 154	1 923	5 077
2016	3 134	2 000	5 134
2017	3 144	2 088	5 232

[http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_rok (dostęp dnia: 4.02.2020 r.)]

Tabela 9. Zgony na nowotwory nerki w Polsce w latach 1990-2017 [Dane KRN]

Rok	Zgony [liczba]		
	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
1990	1 263	696	1 959
2000	1 416	840	2 256
2005	1 489	903	2 392
2010	1 574	954	2 528
2015	1 704	975	2 679
2016	1 682	955	2 637
2017	1 525	939	2 464

[http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_rok (dostęp dnia: 4.02.2020 r.)]

Rokowanie

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

- anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM);
- histologiczne (stopień złośliwości wg Fuhrman, podtyp raka, różnicowanie mięsakowate, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych);
- kliniczne (stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, wyniszczenie, niedokrwistość i liczba płytek krwi);

- molekularne (m.in. anhydraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (ang. vascular endothelial growth factor, VEGF), czynnik aktywowany niedotlenieniem nie mają na razie znaczenia praktycznego).

Pięcioletnie przeżycie raportowane jest u około 60% chorych z RCC, natomiast w przypadku chorych z przerzutami tylko < 20%.

W badaniu EURO CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na RCC rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 58%. W USA odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania u chorych na RCC rozpoznanego w latach 2001-2002 wyniósł: I – 80,9%; II – 73,7%; III – 53,3%; IV – 8,2%.

Tabela 10. Kategorie rokownicze według MSKCC

Kategoria rokownicza	Liczba czynników	Częstość występowania (%)	Mediana czasu do progresji (mies.)	Mediana czasu przeżycia (mies.)
Korzystna	0	18	8	30
Pośrednia	1-2	62	5	14
Niekorzystna	3-5	20	2,5	5

[Szczeklik 2018, PTOK 2013]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję.

Tabela 11. Liczebność populacji według eksperta klinicznego

Oceniana populacja	dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej			
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dorośli pacjenci leczeni w ramach pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego oraz pacjenci dorośli po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny	4 000	1 600	„50% chorych kwalif kujących się do leczenia w programie lekowym – leczenie 1 linii”	„Dane szacunkowe”

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C64 (nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej) wraz z rozszerzeniem według schematu leczenia. Poniższe informacje przygotowano w oparciu o dane NFZ.

Tabela 12. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ

Populacja	Liczba niepowtarzających się pacjentów			
	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.*
Dorośli pacjenci z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C64 leczeni niniejszymi substancjami				
sorafenib	103	82	62	37
sunitynib	1 161	1 110	1 104	917
pazopanib	548	623	701	536

* Dostępne dane dotyczą ty ko pierwszego półrocza.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 10.02.2020 r. przeprowadzono w Agencji wyszukiwanie w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO), <https://pto.med.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU), <https://www.pturol.org.pl/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>;
- National Guideline Clearinghouse (NGC), <https://www.guideline.gov/>;
- Trip, <http://www.tripdatabase.com/>;
- Strony towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Wykorzystano słowa kluczowe: renal cell carcinoma, RCC / rak nerkowokomórkowy, RNK. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 wytycznych: 2 polskie: PTU 2019 i PTOK 2013, 2 europejskie: ESMO 2019/2020 i EAU 2019, oraz 2 amerykańskie: NCCN 2019 i SITS 2019. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTU 2019 (Polska)	<p><u>Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem z zaawansowanym / przerzutowym rakiem nerki</u></p> <p>Zgodnie z wytycznymi, leczenie chorych z zaawansowanym / przerzutowym rakiem nerki ma charakter multidyscyplinarny i wielokierunkowy.</p> <p>Istotnym elementem leczenia tych chorych jest immunoterapia wykorzystująca m.in. ipilimumab, nivolumab, interferon alfa, bewacizumab oraz interleukinę 2. Ważną rolę odgrywają również terapie celowane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (sorafen b, sunitynib, pazopan b, aksytytib, kabozantynib, lawantynib, tiwozanib) oraz inhibitory mTOR (temsirolimus, ewerolimus).</p> <p>Stosowane terapie systemowe mogą być ze sobą łączone, a odpowiednie leczenie dobiera się dzięki modelowi The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC).</p> <p><i>Źródło finansowania: nie wskazano</i> <i>Metodyka: opinie ekspertów, przegląd wytycznych</i> <i>Siła dowodów: nie wskazano</i></p>
PTOK 2013 (Polska)	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia raka nerki</u></p> <p>Podstawową metodą postępowania u chorych na RNK stanowi leczenie chirurgiczne. Paliatywne leczenie systemowe wykorzystuje się u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji. Zgodnie z wytycznymi, dotychczas nie wykazano skuteczności jakiegokolwiek formy terapii uzupełniającej.</p> <p><u>Leczenie systemowe</u></p> <p>U chorych z RNK leczenie systemowe można podejmować wyłącznie w przypadku dobrego stanu sprawności ogólnej bez współistniejących istotnych obciążeń internistycznych. Obecnie często wykorzystuje się leki ukierunkowane molekularnie, a u wybranych chorych wartościowa jest także immunoterapia interferonem α. Klasykzna CTH jest nieskuteczna.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunoterapia <p>Immunoterapia cytokinami przez wiele lat stanowiła podstawę leczenia systemowego zaawansowanego RNK. Skuteczność immunoterapii jest uwarunkowana wykonaniem nefrektomii, ponieważ wzrost i progresja RNK są uzależnione od immunosupresji systemowej indukowanej czynnikami wytwarzanymi przez rozwijający się nowotwór. Immunoterapia interferonem α powinna być stosowana jedynie u chorych z korzystnym rokowaniem według klasyfikacji MSKCC, po nefrektomii i z przerzutami ograniczonymi do płuc.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki ukierunkowane molekularnie <p>W leczeniu systemowym RNK dostępne są 3 grupy leków — inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych (głównie receptora dla VEGF i PDGF; sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytytib), inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsirolimus, ewerolimus) oraz przeciwciała monoklonalne anty-VEGF (bewacyzumab).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Pierwsza linia leczenia — chorzy o korzystnym i pośrednim rokowaniu według MSKCC: można rozważyć zastosowanie sunitynibu lub pazopanbu; bewacyzumab skojarzony z interferonem, mimo opóźnienia

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje															
	<p>wystąpienia progresji, nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia chorych w porównaniu z immunoterapią;</p> <ul style="list-style-type: none"> o Pierwsza linia leczenia — chorzy o niekorzystnym rokowaniu według MSKCC: temsyrolimus jest jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności w grupie niekorzystnego rokowania; o Druga linia leczenia raka jasnokomórkowego po niepowodzeniu immunoterapii – obecnie w leczeniu chorych na zaawansowanego RNK po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami wykorzystuje się sorafen b, pazopanib oraz aksytynib; o Leczenie po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych – po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem można zastosować ewerolimus. Drugim, poza ewerolimusem, lekiem o udowodnionej skuteczności u chorych leczonych innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych jest aksytynib. Sekwencyjne stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych innych niż aksytynib (np. sorafen b po wcześniejszym leczeniu sunitynibem) nie jest elementem standardowej praktyki klinicznej. <p>Tabela 14. Możliwości terapii systemowej raka nerkowokomórkowego (RNK) [PTOK 2013]</p> <table border="1" data-bbox="357 600 1445 1070"> <thead> <tr> <th data-bbox="357 600 552 640">Linia leczenia</th> <th data-bbox="552 600 1082 640">Grupa chorych</th> <th data-bbox="1082 600 1445 640">Leki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="357 640 552 936" rowspan="3">pierwsza</td> <td data-bbox="552 640 1082 757">rokowanie korzystne i przerzuty ograniczone do płuc, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, po nefrektomii</td> <td data-bbox="1082 640 1445 757">interferon α-2a</td> </tr> <tr> <td data-bbox="552 757 1082 869">rokowanie korzystne lub pośrednie, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, po nefrektomii</td> <td data-bbox="1082 757 1445 869">sunitynib, pazopan b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="552 869 1082 936">rokowanie niekorzystne, różne typy histologiczne RNK</td> <td data-bbox="1082 869 1445 936">temsyrolimus</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 936 552 1070" rowspan="2">druga lub trzecia</td> <td data-bbox="552 936 1082 976">po cytokinach</td> <td data-bbox="1082 936 1445 976">aksytynib, sorafenib, pazopan b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="552 976 1082 1070">po inhibitorach kinaz tyrozynowych (stosowanych wyłącznie lub po wcześniejszej immunoterapii)</td> <td data-bbox="1082 976 1445 1070">ewerolimus, aksytynib (po sunitynibie, pazopanibie lub sorafen bie)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Źródło finansowania: nie wskazano Metodyka: przegląd piśmiennictwa Siła dowodów: nie wskazano</p>	Linia leczenia	Grupa chorych	Leki	pierwsza	rokowanie korzystne i przerzuty ograniczone do płuc, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, po nefrektomii	interferon α-2a	rokowanie korzystne lub pośrednie, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, po nefrektomii	sunitynib, pazopan b	rokowanie niekorzystne, różne typy histologiczne RNK	temsyrolimus	druga lub trzecia	po cytokinach	aksytynib, sorafenib, pazopan b	po inhibitorach kinaz tyrozynowych (stosowanych wyłącznie lub po wcześniejszej immunoterapii)	ewerolimus, aksytynib (po sunitynibie, pazopanibie lub sorafen bie)
Linia leczenia	Grupa chorych	Leki														
pierwsza	rokowanie korzystne i przerzuty ograniczone do płuc, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, po nefrektomii	interferon α-2a														
	rokowanie korzystne lub pośrednie, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, po nefrektomii	sunitynib, pazopan b														
	rokowanie niekorzystne, różne typy histologiczne RNK	temsyrolimus														
druga lub trzecia	po cytokinach	aksytynib, sorafenib, pazopan b														
	po inhibitorach kinaz tyrozynowych (stosowanych wyłącznie lub po wcześniejszej immunoterapii)	ewerolimus, aksytynib (po sunitynibie, pazopanibie lub sorafen bie)														
ESMO 2019/2020 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia raka nerkowokomórkowego typu jasnokomórkowego (ang. clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)</u></p> <p>U pacjentów z zaawansowaną chorobą rekomendowanym leczeniem w pierwszej linii jest skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem (PA) [I, A]. Natomiast w populacji pacjentów z pośrednim i złym rokowaniem wg IMDC korzyść wykazuje zastosowanie kombinacji ipilimumabu i niwolumabu (IN), co zostało odzwierciedlone w rejestracji dokonanej przez EMA [I, A].</p> <p>U pacjentów, u których pembrolizumab / aksytynib lub ipilimumab / niwolumab nie są dostępne lub są przeciwwskazane, zaleca się leczenie ukierunkowane na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) [I, A – II, B].</p> <p>Istnieją ograniczone dane dotyczące leczenia po progresji lub nietolerancji PA lub IN. U takich pacjentów zalecanym leczeniem jest podawanie inhibitorów kinazy tyrozynowej VEGF (TKI). Dane prospektywne istnieją, ale są ograniczone do aksytynibu, podczas gdy kabozantynib i tiwozanib były badane w chorobie opornej na leczenie immunologiczne, zwykle po zastosowaniu pojedynczego niwolumabu [III, B]. Obecnie nie można wskazać preferowanej formy terapii ukierunkowanej na VEGF [V]. Jeżeli pacjent miał zastosowaną określoną terapię ukierunkowaną na VEGF, należy następnie zastosować alternatywną.</p> <p>Pierwsza linia leczenia – algorytm postępowania</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rokowanie korzystne: <ul style="list-style-type: none"> o rekomendowane leczenie: <ul style="list-style-type: none"> – pembrolizumab + aksytynib [I, A] o alternatywne leczenie (gdy terapie rekomendowane są niedostępne lub przeciwwskazane): <ul style="list-style-type: none"> – sunityn b [I, A] – pazopanib [I, A] – tiwozanib [II, B] • Rokowanie pośrednie: <ul style="list-style-type: none"> o rekomendowane leczenie: <ul style="list-style-type: none"> – pembrolizumab + aksytynib [I, A] – ipilimumab, nowolumab [I, A] o alternatywne leczenie: 															

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> – sunityn b [I, A] – pazopanib [I, A] – kabozantynib [II, B] <ul style="list-style-type: none"> • Rokowanie niekorzystne: <ul style="list-style-type: none"> ○ rekomendowane leczenie: <ul style="list-style-type: none"> – pembrolizumab + aksytynib [I, A] – ipilimumab, nowolumab [I, A] ○ alternatywne leczenie: <ul style="list-style-type: none"> – sunityn b [I, A] – pazopanib [I, A] – kabozantynib [II, B] <p>Źródło finansowania: nie wskazano; autorzy wskazali konflikt interesów Metodyka: przegląd piśmiennictwa, opinie ekspertów <i>Poziom dowodów naukowych: I – przynajmniej duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością; III – badania kohortowe prospektywne, IV – badania kohortowe retrospektywne lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej; opisy przypadków; opinie eksperckie.</i> <i>Stopień rekomendacji: A: silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną kliniczną korzyścią (silna rekomendacja); B: silne lub umiarkowane dowody dotyczące skuteczności z ograniczoną kliniczną korzyścią (generalnie rekomendowane); C: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub kliniczna korzyść nie przeważa nad ryzykiem (opcjonalne); D: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (generalnie nierekomendowane); E: silne dowodu przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (nigdy nierekomendowane)</i></p>
<p>EAU 2019 (Europa)</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia raka nerkowokomórkowego jasnokomórkowego</u></p> <p>W leczeniu raka nerkowokomórkowego jasnokomórkowego zlokalizowanego/przerzutowego zaleca się wykonanie zabiegu chirurgicznego i organooszczędnej resekcji guza nerki (ang. nephron-sparing surgery, NSS).</p> <p>Wskazano, iż zarejestrowano następujące leki nakierowane na leczenie RCC jasnokomórkowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sunitynib, • sorafen b, • pazopan b, • aksytynib, • tiwozanib, • kabozantynib, • inh bitory mTOR: ewerolimus i temsirolimus, • bewacizumab w skojarzeniu z INF-α. <p>Według wytycznych w I linii leczenia stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z korzystnym ryzykiem: sunitynib lub pazopanib, • u pacjentów ze pośrednim lub niekorzystnym ryzykiem: ipilimumab/nivolumab, kabozantynib, sunitynib, pazopan b. <p>Źródło finansowania: brak sponsorów; autorzy wskazali konflikt interesów Metodyka: przegląd systematyczny, opinie ekspertów Siła dowodów: nie wskazano</p>
<p>NCCN 2019 (USA)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące raka nerki</u></p> <p>Pierwsza linia leczenia pacjentów z rakiem jasnokomórkowym – terapia systemowa pacjentów z chorobą nawrotową lub w stadium IV choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rokowanie korzystne: <ul style="list-style-type: none"> ○ preferowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> – aksytynib + pembrolizumab [kategoria 2A] – pazopanib [kategoria 2A] – sunityn b [kategoria 2A] ○ inne rekomendowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> – ipilimumab + niwolumab [kategoria 2A] – kabozantynib [kategoria 2B] – aksytynib + awelumab [kategoria 2A]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> o inne terapie, które można zastosować pod pewnymi warunkami: <ul style="list-style-type: none"> – aktywny nadzór [kategoria 2A] – aksytynib [kategoria 2B] – wysokie dawki IL-2 [kategoria 2A] • Rokowanie pośrednie / niekorzystne: o preferowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> – ipilimumab + niwolumab [kategoria 1] – aksytynib + pembrolizumab [kategoria 1] – kabozantynib [kategoria 2A] o inne rekomendowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> – pazopanib [kategoria 2A] – sunityn b [kategoria 2A] – aksytynib + awelumab [kategoria 2A] o inne terapie, które można zastosować pod pewnymi warunkami: <ul style="list-style-type: none"> – aksytynib [kategoria 2B] – wysokie dawki IL-2 [kategoria 2A] – temsyrolimus [kategoria 2A] <p>Kolejna terapia pacjentów z rakiem jasnokomórkowym – terapia systemowa pacjentów z chorobą nawrotową lub w stadium IV choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> o preferowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> – kabozantynib [kategoria 1] – niwolumab [kategoria 1] – ipilimumab + niwolumab [kategoria 2A] o inne rekomendowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> – aksytynib [kategoria 1] – lenwatin b + ewerolimus [kategoria 1] – aksytynib + pembrolizumab [kategoria 2A] – ewerolimus [kategoria 2A] – pazopanib [kategoria 2A] – sunityn b [kategoria 2A] – aksytynib + awelumab [kategoria 3] o inne terapie, które można zastosować pod pewnymi warunkami: <ul style="list-style-type: none"> – bewacizumab lub lek biopodobny (bewacizumab-awwb, bewacizumab-bvzr) [kategoria 2B] – sorafenib [kategoria 2B] – wysokie dawki IL-2 dla wybranych grup pacjentów [kategoria 2A] – temsyrolimus [kategoria 2A] <p>Źródło finansowania: nie wskazano Metodyka: przegląd piśmiennictwa Siła dowodów: <i>Kategoria 1: w oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; Kategoria 2A: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; Kategoria 2B: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; Kategoria 3: w oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</i></p>
SITS 2019 (USA)	<p>Zalecenia dotyczące zaawansowanego raka nerwowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową</p> <p>Zgodnie z wytycznymi, w leczeniu zaawansowanego RCC jasnokomórkowego, jako leczenie początkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z korzystnym rokowaniem: <ul style="list-style-type: none"> o rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> – aksytynib/pembrolizumab o dopuszcza się inne opcje: <ul style="list-style-type: none"> – ipilimumab/niwolumab, – wysokie dawki IL2, – anty-VEGF TKI, – monoterapię anty-PD-1, • u pacjentów z pośrednim / niekorzystnym rokowaniem:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> o rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> – ipilimumab/niwolumab, – aktytynib/pembrolizumab, o dopuszcza się inne opcje: <ul style="list-style-type: none"> – monoterapię anti-PD-1, • u pacjentów z komponentem sarkomatoidalnym: <ul style="list-style-type: none"> o rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> – ipilimumab/niwolumab, – aktytynib/pembrolizumab, o dopuszcza się inne opcje: <ul style="list-style-type: none"> – monoterapię anti-PD-1, <p>Następnie, u pacjentów opornych na leczenie rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po niepowodzeniu terapii ipilimumabem/niwolumabem: TKI (kabozantyn b, aktytynib, lenwatyn b/ewerolimus), wysokie dawki IL2, • po niepowodzeniu terapii aktytynibem/pembrolizumabem: kabozantyn b, lenwatynib/ewerolimus), wysokie dawki IL2. <p><i>Źródło finansowania: brak sponsorów; autorzy wskazali konflikt interesów</i> <i>Metodyka: przegląd piśmiennictwa, opinie ekspertów</i> <i>Siła dowodów: nie wskazano</i></p>

W najnowszych polskich wytycznych oraz w wytycznych europejskich (PTU 2019, ESMO 2019/2020, EAU 2019) wskazuje się na możliwość stosowania jako terapii celowanej tiwozanibu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym / przerzutowym rakiem nerki (PTU 2019) czy rakiem nerkowokomórkowym typu jasnokomórkowego (ESMO 2019/2020, EAU 2019). W polskich wytycznych nie wskazano, w ramach której linii leczenia należy stosować tiwozanib. Zgodnie z rekomendacjami ESMO 2019/2020, tiwozanib stanowi alternatywne leczenie (gdy terapię rekomendowane są niedostępne lub przeciwwskazane) w ramach pierwszej linii leczenia pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym typu jasnokomórkowego. Natomiast w wytycznych EAU 2019 tiwozanib jest tylko wymieniony jako jedna z substancji zarejestrowanych w leczeniu raka nerkowokomórkowego typu jasnokomórkowego.

W pozostałych wytycznych (PTOK 2013, NCCN 2019, SITS 2019) nie odnoszono się do tiwozanibu. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż tiwozanib po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu przez EMA w 2017 r.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Przedstawione w niniejszej AWA opinie ekspertów przygotowano bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 15. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> • pazopanib – „podstawowy lek dla chorych na zaawansowanego RCC w Polsce (grupy dobrego i pośredniego rokowania)” • sunitynib – „Podstawowy lek dla chorych na zaawansowanego RCC w Polsce (grupy dobrego i pośredniego rokowania)”
Technologia najtańsza	<ul style="list-style-type: none"> • pazopanib – „Technologia najskuteczniejsza tylko dla grupy chorych dobrego rokowania wg MSKCC. Nie dotyczy chorych z grupy pośredniego rokowania.” • sunitynib – „Technologia najskuteczniejsza tylko dla grupy chorych dobrego rokowania wg MSKCC. Nie dotyczy chorych z grupy pośredniego rokowania.”
Technologia najskuteczniejsza	<ul style="list-style-type: none"> • pazopanib – „Zalecenia ESMO, NICE, NCCN” • sunitynib – „Zalecenia ESMO, NICE, NCCN” • niwolumab + ipilimumab – „Rekomendowany zestaw leków dla chorych na zaawansowanego

Ekspert	dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
	RCC (grupy pośredniego i złego rokowania). Technologia najskuteczniejsza dla chorych na zaawansowanego RCC (grupy pośredniego i złego rokowania). Nie refundowana w Polsce Zalecenia ESMO, NICE, NCCN”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.02.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

w ramach programu lekowego B.10 „leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”: w I linii leczenia raka nerkowokomórkowego oraz po niepowodzeniu leczenia za pomocą cytokin finansowane są: sunitynib, sorafenib, pazopanib oraz temsyrolimus, przy czym temsyrolimus tylko u pacjentów z „niekorzystnym rokowaniem według skali MSKCC, w związku z czym nie może być stosowany u populacji docelowej przedmiotowego wniosku”.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
sunitynib, pazopan b, sorafenib	”	Wybór zasadny, według wytycznych klinicznych w ocenianym wskazaniu stosuje się wskazane przez wnioskodawcę substancje. Ponadto, są one aktualnie refundowane w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, we wnioskowanym wskazaniu aktualnie stosuje się pazopanib i sunitynib.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była „ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Fotivda (tiwozanibu chlorowoderek jednowodny, kapsułki twarde) w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz u pacjentów dorosłych bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR (ang. *vascular endothelial growth factor receptor*; receptora czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego) i mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*; ssaczego celu rapamycyny), z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny, w porównaniu do [redacted]”.

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„populację pacjentów (ang. population) – stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym leczeni I rzutem terapii oraz dorośli pacjenci bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR, z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny; zgodnie z programem lekowym NFZ oraz propozycją programu lekowego dla tiwozanibu, obydwie powyższe populacje pacjentów rozpatrywane są jako chorzy leczeni I linią terapii celowanej”	Nie określono.	Populacja określona w kryteriach włączenia odpowiada w większości populacji wnioskowanej. Nie doprecyzowano, iż populację docelową (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego) stanowią pacjenci z jasnokomórkowym rakiem nerki lub mieszanym rakiem nerkowokomórkowym z przeważającym komponentem jasnokomórkowym. Nie wskazano, czy kryteria selekcji dopuszczają, aby badania obejmowały pacjentów spoza populacji docelowej (np. zarówno pacjentów wcześniej leczonych, jak i nieleczonych) i nie określono minimalnego odsetka w takim badaniu pacjentów z wnioskowanym wskazaniem.
Interwencja	„(...) stosowanie produktu leczniczego Fotivda (tiwozanibu chlorowoderek jednowodny, kapsułki twarde), zgodne ze schematem dawkowania zawartym w ChPL Fotivda”	Nie określono.	Brak uwag.
Komparatory	„dla tiwozanibu stosowanego w ramach I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego stanowi stosowanie: sunitynibu, sorafenibu i pazopanibu [sunitynib i pazopanib będą rozpatrywane u dorosłych chorych wcześniej nieleczonych (ang. naive), natomiast sorafenib i pazopanib u pacjentów dorosłych bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR, z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny], zgodnie z ich finansowaniem w ramach programu lekowego NFZ”	Nie określono.	Ekspert ankietowany przez Agencję, jako aktualnie stosowane i refundowane terapie we wnioskowanym wskazaniu wymienił tylko pazopanib i sunitynib.
Punkty końcowe	„efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna [czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival; OS), czas wolny od progresji choroby nowotworowej (ang. progression	Nie określono.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	free survival; PFS), wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate; ORR), ocena odpowiedzi na leczenie wg. kryteriów RECIST, jakość życia (ang. quality of life; QoL)] oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, a także ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych, ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych oraz ryzykiem wycofania z badania/ zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych)”		
Typ badań	„randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności (m.in. badania obserwacyjne, retrospektywne, badania kliniczno-kontrolne)”	Nie określono.	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • „badania w języku: angielskim i polskim, • wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi” 	Nie określono.	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W analizie wnioskodawcy przeszukano bazy informacji medycznej (Medline przez PubMed, Embase i Cochrane Library), medyczne serwisy internetowe (m.in. American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO), American Cancer Society (ACS)), rejestry badań klinicznych oraz referencje w odnalezionych publikacjach. Wskazano, iż „przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).”

Przeszukanie baz informacji medycznej wykonano w dniach 14.12.2018 r i 30.05.2019 r. Poinformowano także,

W opinii analityków Agencji strategię wyszukiwania opracowano poprawnie poprzez połączenie słów kluczowych dla interwencji i populacji. Zastosowano filtr ograniczający wyszukiwanie do wyników dotyczących badań z udziałem ludzi.

Selekcję badań przeprowadzono dwuetapowo, w pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia, a następnie analizowano pełne teksty publikacji. Selekcję badań przeprowadziły dwie pracujące niezależnie osoby, które niezgodności opinii uzgadniały w drodze konsensusu przy udziale osoby trzeciej, co jest zgodne z polskimi wytycznymi HTA. Wskazano, iż stopień zgodności pomiędzy analitykami wnioskodawcy dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji wynosił około 98%.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline przez PubMed, Embase przez Ovid oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji docelowej oraz wnioskowanej technologii. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 23.01.2020 r.


W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli abstrakt konferencyjny Nosov 2010, uwzględniony w AKL wnioskodawcy oraz 3 badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę (Cakar 2019, Gil-Sierra 2019, Steahler 2019). Wnioskodawca uwzględnił ww. publikacje w ramach przekazanych uzupełnień wymagań minimalnych i zaktualizowanej AKL wnioskodawcy.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących tiwozanib z pozostałymi wskazanymi komparatorami: sunitynibem i pazopanibem we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym przeprowadzono porównania pośrednie: w zakresie skuteczności klinicznej wykonano skorygowane porównanie pośrednie (ang. *matched-adjusted indirect comparison*; MAIC), a w zakresie oceny bezpieczeństwa przeprowadzono meta-analizę

sieciową (ang. *network meta-analysis*; NMA). Opis przeprowadzenia MAIC znajduje się w rozdz. 5.2.1.1. i 14.11. AKL wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 pierwotne badanie z randomizacją (TIVO-1), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo tiwozanibu (TIW) z sorafenibem (SOR);
- 1 badanie RCT (Nosov 2012), w którym porównywano TIW z placebo (PLC);
- ;
- 1 badanie jednoramienne (Staeher 2019) – jednoośrodkowe (Niemcy), jednoramienne, badanie obserwacyjne, obejmujące dorosłych pacjentów, z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, leczonych tiwozanibem – w ramach oceny skuteczności praktycznej;
- badania dla komparatorów, wykorzystane do przeprowadzenia MAIC i NMA:
 - badanie COMPARZ (porównanie: pazopanib vs sunitynib);
 - badanie SWICH (porównanie: sorafenib vs sunitynib);
 - badanie CROSS-J-RCC (porównanie: sunitynib vs sorafenib).

Ponadto włączono 7 badań wtórnych dotyczących „oceny efektywności poszczególnych terapii systemowych, stosowanych w I linii przerzutowego raka nerkowokomórkowego”:

- Gil-Sierra 2019 – meta-analiza sieciowa dotycząca porównania efektywności poszczególnych terapii antyangiogennych (w tym tiwozanibu), stosowanych w I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego;
- Hahn 2019 – pośrednie porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leków stosowanych w I linii leczenia przerzutowego raka nerkowokomórkowego w populacji ITT;
- Manz 2019 – meta-analiza sieciowa dotycząca porównania skuteczności klinicznej i toksyczności inhibitorów kinazy tyrozynowej, zatwierdzonych do stosowania w I linii leczenia przerzutowego raka nerkowokomórkowego;
- Ratto 2019 – meta-analiza sieciowa dotycząca porównania efektywności pazopanibu oraz innych dostępnych terapii systemowych (w tym tiwozanibu), stosowanych w I linii leczenia przerzutowego raka nerkowokomórkowego;
- Wallis 2018 – meta-analiza sieciowa dotycząca porównania efektywności poszczególnych terapii systemowych (w tym tiwozanibu), stosowanych w I linii przerzutowego raka nerkowokomórkowego;
- Chang 2016 – meta-analiza sieciowa dotycząca porównania efektywności poszczególnych terapii systemowych (w tym tiwozanibu), stosowanych w I linii przerzutowego raka nerkowokomórkowego;
- Larkin 2015 – meta-analiza sieciowa dotycząca porównania efektywności poszczególnych terapii (w tym tiwozanibu), stosowanych w I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 18. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>TIVO-1 (AV-951-09-301 (informacje o publikacjach, w których opisano badanie przedstawiono pod tabelą))</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AVEO Oncology and Astellas</p>	<p>Wieloośrodkowe (76 ośrodków w 15 krajach, głównie z Europy Wschodniej (88%)), randomizowane badanie III fazy, otwarte, w układzie równoległym dotyczące pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.</p> <ul style="list-style-type: none"> zaślepienie: brak, typ hipotezy: <i>superiority</i>, planowany okres obserwacji: około 26 mies., - planowany okres leczenia: 12 mies. interwencje: <ul style="list-style-type: none"> tiwozanib (TIW): 1 cykl obejmował: TIW podawany doustnie w dawce 1,5 mg raz na dobę przez 3 tyg., po czym następował tydzień przerwy, sorafenib (SOR): 1 cykl obejmował: SOR podawany doustnie w dawce 400 mg (2 tabletki à 200 mg) 2 razy na dobę przez 4 tygodnie. <p>Pacjenci kontynuowali terapię do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, zgonu lub innych przyczyn przerwania leczenia.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż., pacjenci z nawrotowym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (ang. renal cell carcinoma, RCC) z komponentą jasnokomórkową, mierzalna choroba wg kryteriów RECIST (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), stan sprawności w skali ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group performance status): 0 lub 1, prawidłowe funkcjonowanie układu krwiotwórczego, nerek i wątroby, pacjenci wcześniej nieleczeni (ang. naive) lub stosujący wcześniej ≥ 1 terapię systemową (immunoterapia, chemioterapia lub hormonoterapia) w kierunku RCC, wcześniejsza terapia ogólnoustrojowa podawana jako leczenie adiuwantowe po nefrektomii była liczona jako wcześniejsza terapia w przypadku gdy miała miejsce w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, negatywny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym, pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza inhibicja szlaku VEGFR lub mTOR, poważna choroba sercowo-naczyniowa (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia zakrzepowozatorowe) w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania, pacjenci z przerzutami do mózgu mogli być włączani do badania, jeśli były one stabilne w okresie co najmniej 3 mies. przed włączeniem do badania. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> TIW: 260 (259 otrzymało TIW) SOR: 257 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival, PFS) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS), wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate, ORR) i czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DR), profil bezpieczeństwa.
badania dla komparatorów			
<p>SWICH (Eichelberg 2015, publikacja pełnotekstowa)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> German Cancer Society (DKG), grant od Bayer HealthCare</p>	<p>Wieloośrodkowe (72 ośrodki), randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w układzie równoległym dotyczące pacjentów z przerzutowym RCC</p> <ul style="list-style-type: none"> zaślepienie: brak, typ hipotezy: <i>noninferiority</i>, okres obserwacji (średni): 10,3 mies. interwencje: <ul style="list-style-type: none"> SOR: 1 cykl obejmował: SOR podawany doustnie w dawce 400 mg (2 tabletki 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek: 18-85 lat, zaawansowany/przerzutowy RCC, pacjenci niekwalifikujący się do leczenia cytokinami, brak wcześniejszej terapii systemowej, stan sprawności w skali ECOG: 0 lub 1, ≥ 1 mierzalna zmiana wg kryteriów RECIST, korzystne lub pośrednie rokowanie w skali MSKCC, prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, wątroby i nerek. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS, ORR, wskaźnik kontroli choroby, czas do progresji choroby, czas do niepowodzenia leczenia I linii, profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>400 mg) 2 razy na dobę przez 4 tygodnie</p> <p>- sunitynib (SUN): 1 cykl obejmował: SUN podawany doustnie w dawce 50 mg raz na dobę przez 4 tyg.</p> <p>W przypadku nadmiernej toksyczności dopuszczalna była modyfikacja dawki.</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • poważna lub niekontrolowana choroba sercowo-naczyniowa, • aktywna, ciężka infekcja, • objawowe przerzuty do mózgu. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SOR: 182 • SUN: 183 	
<p>CROSS-J-RCC (abstrakty: Tomita 2017, Tomita 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Yamagata University</p>	<p>Wieloośrodkowe (39 ośrodków) japońskie, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy, prowadzone w układzie równoległym w leczeniu I linii, a w układzie krzyżowym w II linii, dotyczące pacjentów z zaawansowanym RCC z komponentą jasnokomórkową.</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaślepienie: brak, • typ hipotezy: nie podano, • okres obserwacji: do 36 mies. • interwencje: <ul style="list-style-type: none"> - SOR: 1 cykl obejmował: SOR podawany doustnie w dawce 400 mg 2 razy na dobę przez 4 tyg. - SUN: 1 cykl obejmował: SUN podawany doustnie w dawce 50 mg raz na dobę przez 4 tyg., następnie 2 tyg. przerwy. <p>SOR i SUN podawane były w ww. schematach do progresji choroby lub nietolerowanej toksyczności. Następnie rozpoczynano terapię II linii z zastosowaniem drugiego leku (krzyżowo).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek: 20-80 lat, • stan sprawności w skali ECOG: 0 lub 1, • korzystne lub pośrednie rokowanie w skali MSKCC, • potwierdzony RCC jasnokomórkowy, • brak choroby niedokrwiennej serca, • prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, wątroby i nerek. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inny nowotwór złośliwy w historii choroby, • przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, • poważna choroba sercowo-naczyniowa, • historia zaburzeń naczyniowo-mózgowych, w tym przemijający napad niedokrwienności, • ciąża, • wcześniejsze leczenie raka nerkowokomórkowego. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SOR: 63 • SUN: 57 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS w I linii leczenia <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS w I i II linii leczenia, • OS, • profil bezpieczeństwa.
<p>COMPARZ (publikacja pełnotekstowa: Motzer 2013b, abstrakt: Motzer 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Pharmaceuticals</p>	<p>Wieloośrodkowe (14 krajów), otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy, prowadzone w układzie równoległym, dotyczące pacjentów z przerzutowym RCC</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba ramion: 2, • zaślepienie: brak, • typ hipotezy: <i>noninferiority</i>, • okres obserwacji: • interwencje: <ul style="list-style-type: none"> - pazopanib (PAZ): 1 cykl obejmował: PAZ podawany doustnie w dawce 800 mg raz na dobę przez 4 tyg. - SUN: 1 cykl obejmował: SUN podawany doustnie w dawce 50 mg raz na dobę przez 4 tyg., a następnie 2 tyg. przerwy. <p>W przypadku nadmiernej</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 lat, • zaawansowany/przerzutowy RCC z komponentą jasnokomórkową, • brak wcześniejszego leczenia systemowego, • mierzalna choroba wg kryteriów RECIST, • stan sprawności w skali Karnofsky'ego: \geq 70 (skala od 0 do 100, gdzie 100 oznacza normalne funkcjonowanie), • prawidłowe funkcjonowanie organów, • pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przerzuty do mózgu, • słabo kontrolowane nadciśnienie tętnicze, • zaburzenia sercowo-naczyniowe w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR, • OS, • jakość życia, • profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	toksyczności dopuszczalna była modyfikacja dawki.	<ul style="list-style-type: none"> • PAZ: 557 • SUN: 553 	

Badanie TIVO-1 opisano w

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2. oraz 14.4. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 14.4. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy oceniono zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Natomiast do oceny badań jednoramiennych zastosowano skalę NICE.

Tabela 19. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Błąd selekcji		Błąd wykonania	Błąd wykrycia	Błąd wykluczenia	Błąd raportowania	Inne błędy
	Randomizacja	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowane wyników	
TIVO-1	niskie	niskie	wysokie	niskie ^A wysokie ^B	niskie	niskie	niskie
SWICH	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie
CROSS-J-RCC	niejasne	niejasne	wysokie	wysokie	niejasne	niejasne	niejasne
COMPARZ	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie

^A wyniki dla PFS analizowane były w sposób zamaskowany, ^B dla pozostałych punktów końcowych nie podanych danych o zaślepieniu oceniającego.

W analizie wnioskodawcy ryzyko błędu systematycznego w większości badań RCT (TIVO-1, COMPRAZ, SWICH i Nosov 2012) oceniono na „niskie/niejasne (w odniesieniu do braku zamaskowania)”, natomiast ryzyko błędu systematycznego w badaniu CROSS-J-RCC oceniono jako niejasne wynikające z braku opisu pełnej metodyki badania. Analityk Agencji dodatkowo podzielił ryzyko błędu wykrycia w zależności od raportowanych punktów końcowych i uznał je za: niskie dla PFS (które oceniano przez niezależną komisję) oraz wysokie dla pozostałych punktów końcowych.

Badanie Staehler 2019 (skuteczność praktyczna) oceniono na 5/8 pkt. Punkty odjęto, ponieważ badanie było prowadzone w jednym ośrodku, nie sprecyzowano jasno kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów oraz nie wskazano, że pacjenci byli włączani kolejno.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 10. AKL wnioskodawcy):

- „porównanie skuteczności

”.

- ”

”.

- ”

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted] (badanie CROSS-J-RCC – komentarz analityka Agencji);
- w badaniu TIVO-1:
 - „brak zamaskowania [jednak punkty końcowe wykorzystane w ocenie punktu końcowego jakim był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) analizowane były przez niezależną komisję, nieznającą przydziału do grup (a więc w sposób zamaskowany)]”;
 - „początkowa charakterystyka pacjentów zrekrutowanych do dwóch ramion badania różniła się nieco w odniesieniu do stanu sprawności chorych i rokowania w skali MSKCC oraz liczby przerzutów”;
 - „randomizacja przeprowadzona ze stratyfikacją”;
 - „brak dostępności terapii dalszej linii, po progresji choroby w trakcie leczenia tiwozanibem, wpłynął znacząco na wyniki dotyczące czasu przeżycia całkowitego pacjentów”;
- w badaniu Staehler 2019:
 - „badanie obserwacyjne, jednoramienne, w którym uwzględniono zaledwie 23 pacjentów”;
 - „brak danych dotyczących typu histologicznego raka nerkowokomórkowego”;
 - „52,2% pacjentów stosowało tiwozanib w trzeciej lub późniejszej linii terapii, przy czym nie przedstawiono informacji na temat leków stosowanych w ramach wcześniejszych terapii jak również, czy chorzy przeszli uprzednio nefrektomię”;
 - „ocenę rokowania w przypadku analizowanej grupy pacjentów przedstawiono w skali IMDC (ang. *International Metastatic RCC Database Consortium*), a nie według modelu MSKCC zawartego w programie lekowym, niemniej jednak model IMDC uwzględnia zarówno MSKCC, jak również inne modele prognostyczne opracowane w analizowanym wskazaniu”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W analizach wnioskodawcy, wskazano, iż komparatorem dla TIW w subpopulacji pacjentów z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii z zastosowaniem cytokiny jest [redacted]. W odnalezionym badaniu RCT bezpośrednio porównującym TIW z SOR (TIVO-1) populacja nie w pełni odpowiada wnioskowanej subpopulacji. W badaniu TIVO-1 30% włączonych pacjentów było wcześniej leczonych (z wykorzystaniem immunoterapii, chemioterapii lub terapii hormonalnej). Ponadto nie wszyscy pacjenci (90%) otrzymywali wcześniej terapię cytokiną.
- W badaniu TIVO-1 pacjenci przyjmowali wyższe dawki TIW niż wskazano we wnioskowanym programie lekowym (odpowiednio 1,50 mg/d vs 1,34 mg/d). W przypadku wystąpienia nadmiernej toksyczności,

w badaniu TIVO-1 dopuszczano redukcję dawki TIW do 1 mg/d, natomiast w zapisach wnioskowanego programu lekowego wskazano, iż w takiej sytuacji można zredukować dawkę TIW do 0,89 mg/d.

- Część wyników z badania TIVO-1 pochodziła z nieopublikowanych raportów przekazanych przez wnioskodawcę.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 10. AKL wnioskodawcy):

- „podstawowym ograniczeniem niniejszej analizy klinicznej jest [redacted]”;
- „porównanie [redacted]”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Jak zaznaczył również wnioskodawca w swojej AKL, dla porównań TIW vs SUN i TIW vs PAZ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących te technologie, w związku z czym przeprowadzono [redacted] dla oceny skuteczności oraz [redacted] dla oceny bezpieczeństwa.

[redacted]

[redacted]

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zweryfikowano przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Porównanie bezpośrednie dla populacji pacjentów wcześniej leczonych (TIW vs SOR)

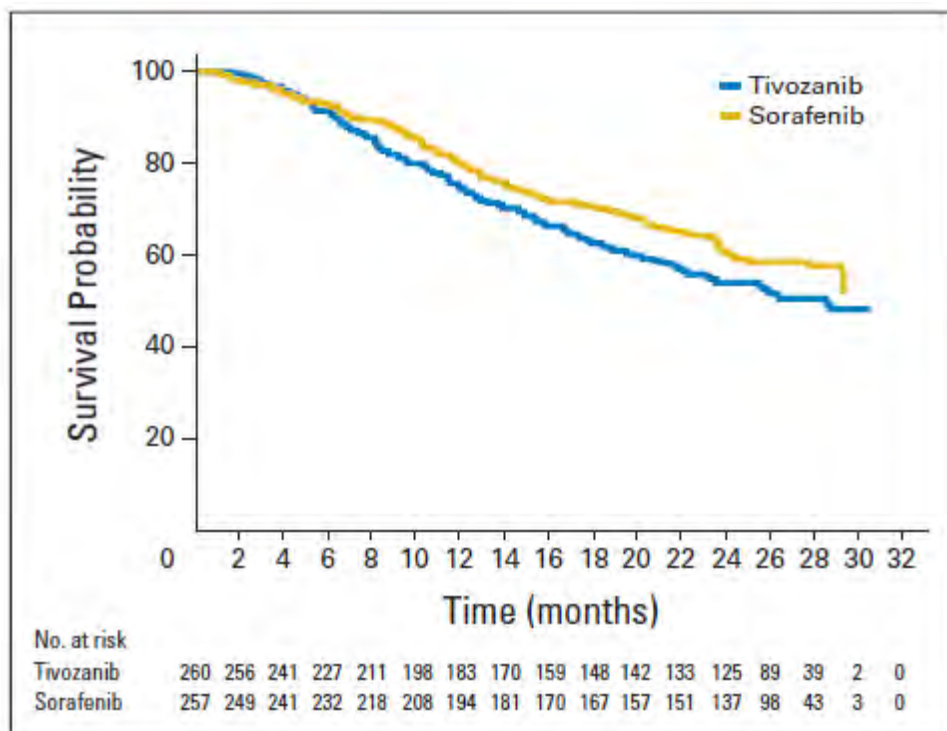
Przeżycie całkowite (OS)

Spośród wszystkich 219 zgonów zareportowanych podczas badania TIVO-1 w populacji ITT, [redacted]

Ostateczna analiza OS wykazała [redacted]

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – OS, subpopulacja pacjentów wcześniej leczonych, porównanie TIW vs SOR [badanie TIVO-1]

Punkt końcowy	Źródło	TIW N=260	SOR N=257	HR (95% CI)	Wartość p
OS, mediana (95% CI) [mies.]	Motzer 2013, Motzer 2013a	[redacted]	[redacted]	1,245 (0,954; 1,624)	0,105
	Dane wnioskodawcy (CSR)	[redacted]	[redacted]	1,147 (0,896; 1,470)	0,276
Zgony, n (%)	Motzer 2013, Motzer 2013a	118 (45,4)	101 (39,3)	1,25 (0,95; 1,62)	0,105



Ryc. 1 Wykres Kaplan-Meier – OS: populacja ITT

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – kolejne linie leczenia, populacja ogólna, porównanie TIW vs SOR [badanie TIVO-1]

Punkt końcowy	Źródło	n (%)		RR [^] (95% CI)	Wartość p [^]	NNT [^] (95% CI)
		TIW N=260	SOR N=257			
Pacjenci, którzy przegrali terapię	Dane wnioskodawcy (Fotivda 2018)					
Pacjenci, którzy otrzymali kolejną terapię						
Pacjenci, którzy otrzymali kolejną terapię celowaną	Motzer 2013	34 (13)	162 (63)	0,21 (0,15; 0,29)	<0,001	3 (2; 3)

[^] Obliczenia własne analityka Agencji

Czas wolny od progresji (PFS)

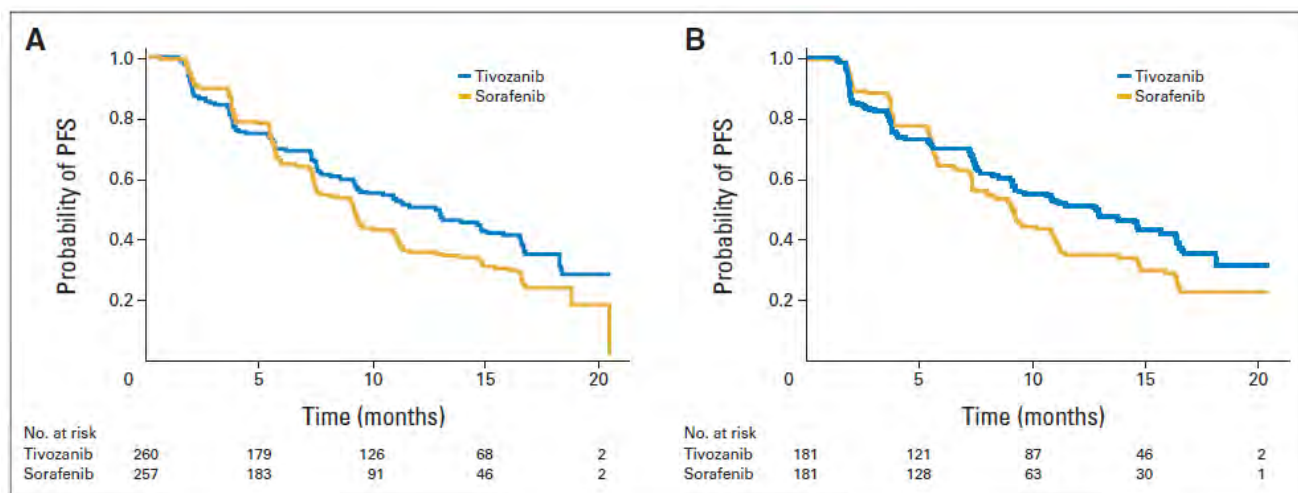
W badaniu TIVO-1 PFS

. Ponadto, w grupie pacjentów z korzystnym rokowaniem wg skali MSKCC oraz w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych systemowo również PFS był istotnie statystycznie dłuższy w gr. TIW niż w gr. SOR. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – PFS, subpopulacja pacjentów wcześniej leczonych, porównanie TIW vs SOR [badanie TIVO-1]

Punkt końcowy	Źródło	n/N (%)		HR (95% CI)	Wartość p
		TIW N=260	SOR N=257		
PFS, populacja ogólna, mediana (95% CI) [mies.]					
PFS, pacjenci wcześniej nieleczeni systemowo, mediana (95% CI) [mies.]	Motzer 2013	12,7 (9,1; 15,0)	9,1 (7,3; 10,8)	0,756 (0,580; 0,985)	0,037
PFS, populacja z korzystną oceną rokowania w skali MSKCC, mediana (95% CI) [mies.]		16,7 (14,7; no)	10,8 (9,0; 16,5)	0,590 (0,378; 0,921)	0,018
PFS, populacja z pośrednią oceną rokowania w skali MSKCC, mediana (95% CI) [mies.]		9,4 (8,2; 13,0)	7,4 (7,1; 9,2)	0,786 (0,601; 1,028)	0,076

no – nie osiągnięto



Ryc. 2 Wykres Kaplan-Meier – PFS: A – populacja ITT; B: populacja pacjentów wcześniej nieleczonych [Motzer 2013]

Wyniki dla pozostałych subpopulacji (m.in. dla pacjentów wcześniej leczonych systemowo, pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC) przedstawiono w tab. 2. AKL wnioskodawcy.

Ocena odpowiedzi na leczenie

Ocenę odpowiedzi guza na leczenie przeprowadzano w oparciu o kryteria RECIST. W jej ramach oceniano: całkowitą (ang. complete response, CR) i częściową odpowiedź na leczenie (ang. partial response, PR), stabilizację i progresję choroby oraz wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR). ORR definiowano jako całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie.



Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – ocena odpowiedzi na leczenie, populacja ogólna, porównanie TIW vs SOR [badanie TIVO-1]

Punkt końcowy	Źródło	n/N (%)		RB/RR (95% CI)*	Wartość p*	NNT/NNH (95% CI)*
		TIW N=260	SOR N=257			
CR						
PR						
Stabilizacja choroby						
Progresja choroby						
Brak oceny						
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie – ocena niezależnej komisji; [95% CI]						

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

W subpopulacji pacjentów nieleczonych z badania TIVO-1, . Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności – ocena odpowiedzi na leczenie, subpopulacja pacjentów wcześniej leczonych, porównanie TIW vs SOR [badanie TIVO-1 (Sternberg 2013/poster)]

Punkt końcowy	n/N (%)		RB/RR (95% CI)*	Wartość p*	NNT/NNH (95% CI)*
	TIW N=181	SOR N=181			
Odpowiedź całkowita					
Odpowiedź częściowa					
Stabilizacja choroby					
Progresja choroby					
Wskaźn k obiektywnej odpowiedzi na leczenie – ocena niezależnej komisji; [95% CI]					

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Jakość życia

Jakość życia oceniano z zastosowaniem kwestionariuszy: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G), *FACT Kidney Symptom Index–Disease-Related Symptoms* (FKSI-DRS) oraz EuroQoL-5D (EQ-5D). "Kwestionariusze oceny jakości życia zostały wypełnione przez ponad 99% pacjentów w momencie rozpoczęcia badania oraz przez poniżej 50% chorych w 13. cyklu leczenia. Z tego powodu ocenę jakości życia przeprowadzono w oparciu o dane zebrane podczas pierwszych 12 miesięcy terapii obejmujących 13 cykli leczenia. Analizowano dane pacjentów, którzy dokonali oceny jakości życia na początku badania i co najmniej raz od rozpoczęcia leczenia. Obniżenie wyniku w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na pogorszenie jakości życia lub zwiększenie liczby objawów choroby".

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia, populacja ogólna, porównanie TIW vs SOR [badanie TIVO-1 (Motzer 2013)]

Punkt końcowy	Średnia wartość początkowa (SD)			Średnia zmiana względem baseline (SD)		
	TIW	SOR	Wartość p	TIW	SOR	Wartość p
FACT-G (TIW: N=257; SOR: N=248)						
FKSI-DRS (TIW: N=256; SOR: N=248)						
EQ-5D (TIW: N=256; SOR: N=250)						

Porównanie pośrednie dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (TIW vs SUN, TIW vs PAZ)

Do przeprowadzenia skorygowanego porównania pośredniego (MAIC) wykorzystano badania TIVO-1 (wyniki dla TIW) oraz COMPARZ (wyniki dla SUN i PAZ).

OS

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 26. Skuteczność kliniczna TIW w porównaniu do SUN, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego – przeżycie całkowite []

Punkt końcowy	TIW		SUN	HR (95% CI)		Wartość p
	przed dopasowaniem	po dopasowaniu		przed dopasowaniem	po dopasowaniu	

Tabela 27. Skuteczność kliniczna TIW w porównaniu do PAZ, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego – przeżycie całkowite []

Punkt końcowy	TIW		PAZ	HR (95% CI)		Wartość p
	przed dopasowaniem	po dopasowaniu		przed dopasowaniem	po dopasowaniu	

PFS

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 28. Skuteczność kliniczna TIW w porównaniu do SUN, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego – czas wolny od progresji choroby []

Punkt końcowy	TIW		SUN	HR (95% CI)		Wartość p
	przed dopasowaniem	po dopasowaniu		przed dopasowaniem	po dopasowaniu	

Tabela 29. Skuteczność kliniczna TIW w porównaniu do PAZ, w leczeniu I linii terapii celowanej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego – czas wolny od progresji choroby []

Punkt końcowy	TIW		PAZ	HR (95% CI)		Wartość p
	przed dopasowaniem	po dopasowaniu		przed dopasowaniem	po dopasowaniu	

Analiza skuteczności klinicznej na podstawie włączonych meta-analiz sieciowych

- Wallis 2018 – wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie PFS pomiędzy stosowaniem TIW a sunitynibu;
- Chang 2016 – wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie PFS pomiędzy stosowaniem TIW a SUN, TIW a SOR i TIW a PAZ;
- Larkin 2015 – wykazano istotną statystycznie przewagę w zakresie PFS TIW nad SOR (na podstawie badania TIVO-1, bezpośrednio porównującego te terapie), natomiast dla porównania TIW vs SUN i TIW vs PAZ różnice w zakresie PFS nie były istotne statystycznie;
- Gil-Sierra 2019 – wykazano istotnie statystycznie dłuższy PFS dla TIW w porównaniu do SOR, natomiast dla porównania TIW vs SUN różnice w zakresie PFS nie były istotne statystycznie;
- Manz 2020 – wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie PFS pomiędzy stosowaniem TIW a SUN, TIW a SOR i TIW a PAZ;
- Hahn 2019 – wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie PFS oraz ORR pomiędzy stosowaniem TIW a SUN;
- Ratto 2019 – wykazano porównywalną skuteczność TIW i PAZ w zakresie PFS.

Szczegółowe wyniki włączonych meta-analiz przedstawiono w rozdz. 5.2.2.2. AKL wnioskodawcy.

Skuteczność praktyczna

W badaniu Staehler 2019 (mediana okresu obserwacji: 16,9 mies. (zakres: 6,4-32,3 mies.)) mediana PFS wyniosła 14,9 mies. (95% CI: 5,1; 24,8) u pacjentów leczonych TIW. Wykazano, iż częściową odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST uzyskało 39,1% pacjentów, a stabilizację choroby 52,2%.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6. oraz 14.6. AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie (TIW vs SOR)

Wyniki bezpieczeństwa dla porównania TIW vs SOR przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego

W grupie

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa, populacja ogólna, porównanie TIW vs SOR [badanie TIVO-1 (Motzer 2013)]

Punkt końcowy	n (%)		RR* (95% CI)	Wartość p*	NNH* (95% CI)
	TIW N=259	SOR N=257			
AE ogółem					
AE ≥ 3. stopnia					
Poszczególne AE ogółem	nadciśnienie tętnicze				
	biegunka				
	dysfonia				
	zmęczenie				
	spadek masy ciała				
	astenia				
	erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa				
	ból pleców				
	nudności				
	zapalenie jamy ustnej				
	duszności				
	zmniejszenie apetytu				
	łyśnienie				
	Zaburzenia parametrów laboratoryjnych ogółem	zwiększona aktywność ALT			
zwiększona aktywność AST					
zwiększona aktywność amylazy					
zwiększona aktywność lipazy					
hipofosfatemia					
proteinuria					
Zaburzenia hematologiczne ogółem	spadek poziomu hemoglobiny				
	neutropenia				
	trombocytopenia				
Przerwanie leczenia z powodu AE					
Zakończenie leczenia z powodu AE związanych z leczeniem					
Redukcja dawki z powodu AE					

Punkt końcowy	n (%)		RR* (95% CI)	Wartość p*	NNH* (95% CI)
	TIW N=259	SOR N=257			
Zgon z innych przyczyn niż progresja					

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Szczegółowe wyniki dla poszczególnych AE stopnia 3. i stopnia 4. przedstawiono w tabeli 8. AKL wnioskodawcy.

. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa, subpopulacja wcześniej nieleczona, porównanie TIW vs SOR [badanie TIVO-1 (Sternberg 2013)]

Punkt końcowy	n (%)		RR* (95% CI)	Wartość p*	NNH* (95% CI)
	TIW N=181	SOR N=181			
AE ogółem					
AE ≥ 3. stopnia					
Redukcja dawki z powodu AE					
Przerwanie leczenia					
Zakończenie leczenia z powodu AE					
Zakończenie leczenia z powodu progresji choroby					

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji; ** obliczenia własne analityka Agencji

Szczegółowe wyniki dla poszczególnych AE stopnia 3. i stopnia 4. przedstawiono w tabeli 9. AKL wnioskodawcy.

Porównanie pośrednie () wnioskodawcy ()

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące pacjentów wcześniej nieleczonych,

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Profil bezpieczeństwa na podstawie włączonych meta-analiz sieciowych

- Chang 2016 – [redacted]
- Manz 2020 – [redacted]

Szczegółowe wyniki włączonych meta-analiz przedstawiono w rodz. 5.2.2.2. AKL wnioskodawcy.

Profil bezpieczeństwa na podstawie badania [redacted]

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6. oraz 14.6. AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych nowych badań pierwotnych dotyczących ocenianej technologii. Odnalezione opracowania wtórne omówiono w rozdziale 4.3. niniejszej AWA.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy podano, że analizowano dane publikowane przez: EMA, FDA, Health Canada, URPL, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb (NPCL), Thompson Micromedex.

W dokumencie EPAR (EMA) z 2017 r. jako najważniejsze poważne działanie niepożądane wskazano [redacted].

Wnioskodawca przedstawił również dane z raportu oceniającego [AR EMA 2017], w którym szczegółowo opisane wyniki badań, w których stosowano tiwozanib w monoterapii (między innymi badania TIVO-1 opisanego w niniejszym rozdziale AWA).

Ponadto, na podstawie odnalezionych przez wnioskodawcę raportów ze strony NPCL [redacted]

[REDAKOWANE]

Analitik Agencji w dniu 10 marca 2020 r. przeprowadził weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono nowych komunikatów dotyczących stosowania TIW.

Według ChPL Fotivda do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu tiwozanibem należą: zmniejszenie apetytu, ból głowy, nadciśnienie tętnicze, duszność (w tym duszność i duszność wysiłkowa), dysfonia, kaszel, ból brzucha (w tym uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból brzucha, bóle w nadbrzuszu, ból w podbrzuszu oraz zwiększone napięcie mięśni brzucha), nudności, biegunka, zapalenie jamy ustnej (w tym dyskomfort w jamie ustnej, zaburzenia jamy ustnej i zapalenie jamy ustnej), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa / reakcja skórna dłoni i stóp, bóle pleców, ból (w tym bóle kości, bóle nowotworowe, ból w okolicy lędźwiowej, ból w pachwinach, ból w jamie ustnej, bóle kończyn i ból guza), astenia, zmęczenie oraz zmniejszenie masy ciała.

4.3. Komentarz Agencji

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak badań pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa tiwozanibu względem sunitynibu oraz pazopanibu we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym, w celu oceny skuteczności porównywanych ww. technologii przeprowadzono skorygowane porównanie pośrednie (MAIC), a dla porównania profilu bezpieczeństwa – meta-analizę sieciową (NMA). Należy zwrócić uwagę, iż wyniki otrzymane w ramach porównań pośrednich, MAIC czy NMA, są obarczone niepewnością.

Analizowane w ramach AKL punkty końcowe znajdują odzwierciedlenie w opinii eksperta, ankietowanego przez Agencję. Dr Wiesław Bal (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) wskazał, iż istotnymi klinicznie punktami końcowymi związanymi z przebiegiem lub nasileniem wnioskowanego wskazania są: poprawa jakości życia, czas do progresji i przeżycie całkowite.

Przedstawione w analizie wnioskodawcy przeglądy systematyczne i meta-analizy sieciowe zostały oparte na tych samych badaniach, co włączone do przeglądu wnioskodawcy.

[REDAKOWANE]

W ramach przeprowadzonej aktualizacji przeglądu przeprowadzonego przez wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli innych przeglądów systematycznych, niż przedstawione w AKL wnioskodawcy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Fotivda (tiwozanib) w I linii leczenia celowanego dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.”

Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej dla grupy pacjentów po jednej wcześniejszej terapii z zastosowaniem cytokiny (wnioskodawca wskazał, że [REDAKTOWANO], nie wykonywano analizy w podgrupach).

W AE wnioskodawcy wykonano analizę kosztów użyteczności (CUA), w ramach której porównano tiwozanib (TIW) z sorafenibem (SOR), pazopanibem (PAZ) i sunitynibem (SUN).

Wnioskodawca wskazał, że „w ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono estymację bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ na etapie Analizy klinicznej [REDAKTOWANO]”

Komentarz analityka Agencji: W wariancie podstawowym analizy³ wnioskodawca wykonał analizę CUA, w której porównano TIW z SOR przy czym wskazał, że „ [REDAKTOWANO].”

Jednocześnie, odnalezione przez analityków Agencji wytyczne Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2019 r. wskazują na możliwość zastosowania sorafenibu u pacjentów z zaawansowanym / przerzutowym rakiem nerki.

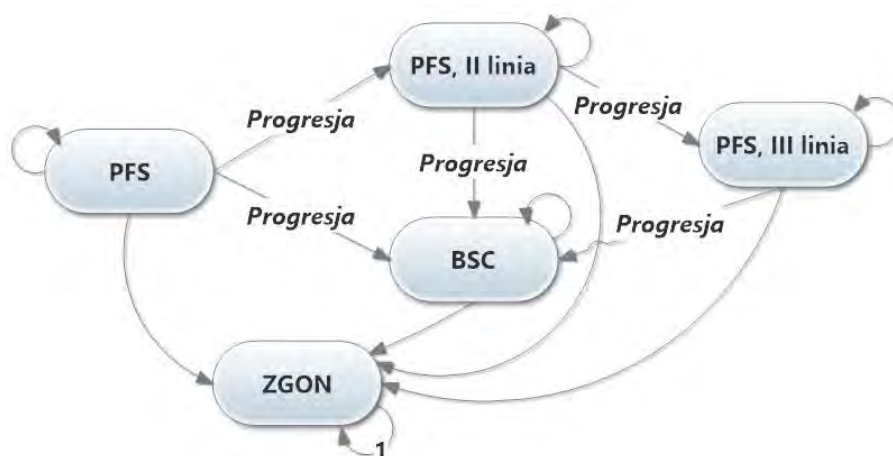
Wnioskodawca wykonał analizę CUA dla porównania TIW vs PAZ i TIW vs SUN, dla których w analizie klinicznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. W związku z powyższym, dla porównań TIW vs PAZ i TIW vs SUN, w ramach analizy podstawowej analitycy Agencji przedstawili wyniki analizy minimalizacji kosztów [REDAKTOWANO]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej w [REDAKTOWANO] horyzoncie czasowym (w AW testowano [REDAKTOWANO] horyzont). Wnioskodawca zaznaczył, że „z uwagi na bardzo zbliżone wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej w analizie podstawowej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające koszty z perspektywy płatnika publicznego.”

„W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w Szkocji (model globalny z danymi ze Szkocji). Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków, schematy i procedury opieki medycznej). [REDAKTOWANO]”

³ Wnioskodawca wykonał analizę ekonomiczną w trzech wariantach. W ramach analizy wrażliwości testowano „wariant 1” i „wariant 2”, opisane w rozdz. 5.2.3. niniejszej AWA. Wariantem podstawowym był „wariant 3”, którego założenia opisano powyżej.

” Zastosowano korektę połowy cyklu.



Ryc. 1 Struktura modelu

Model wnioskodawcy „do oceny

pacjenci po progresji choroby (wychodzący ze stanu „PFS”) przechodzili do kolejnych stanów typowego modelu Markowa.” (struktura modelu na ryc. 1).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca wariant podstawowy analizy ekonomicznej wykonał z uwzględnieniem danych

oraz „

”. W wariantach analizy wrażliwości uwzględnił

. Wnioskodawca na potrzeby analizy dokonał

W badaniu TIVO-1 przeprowadzono porównanie efektów klinicznych wnioskowanej technologii z sorafenibem.

” Do analizy podstawowej wybrano

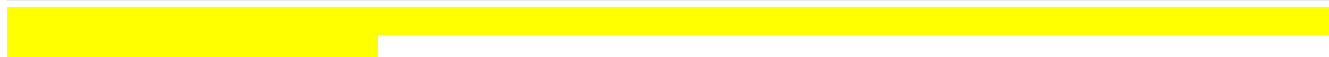
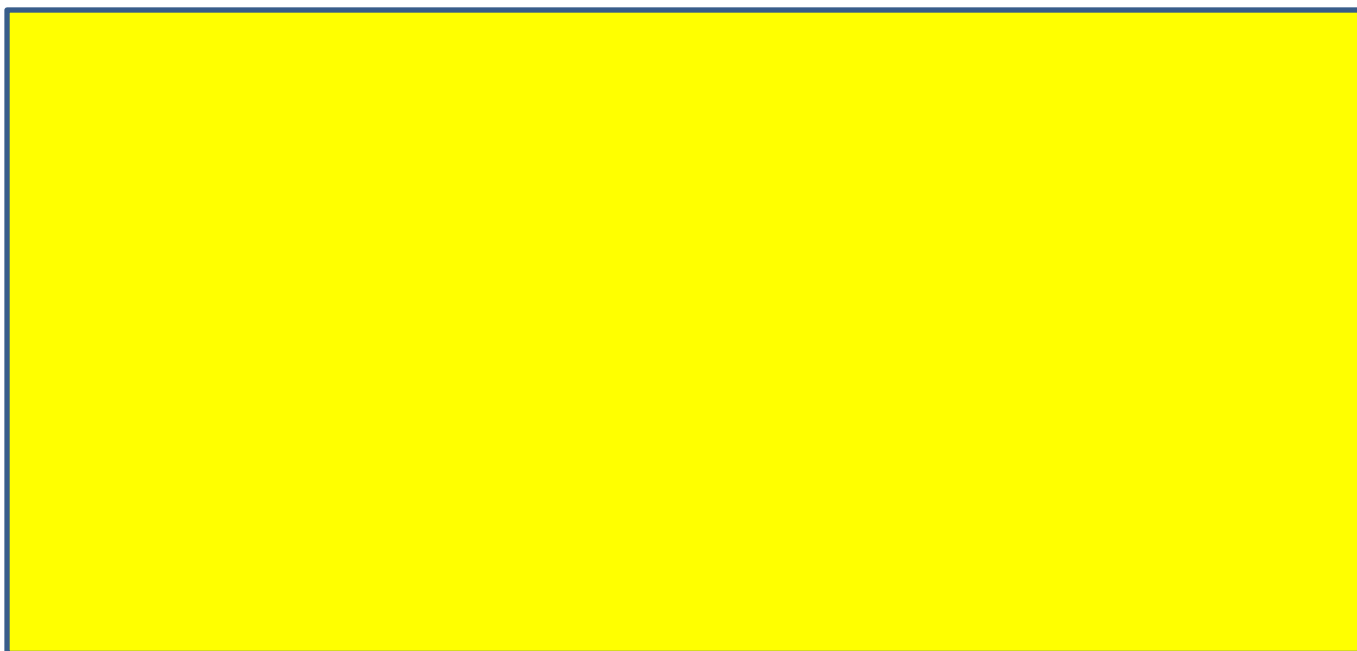
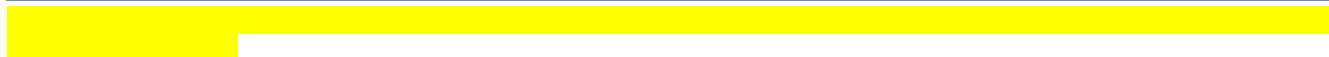
W celu porównania TIW z SUN i PAZ wnioskodawca wykonał („

a następnie „

”. Do analizy podstawowej wybrano

W ramach wykonanej CMA dla założono taką samą skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych technologii. W modelu założono

W ramach analizy podstawowej analitycy Agencji przedstawili wyniki analizy minimalizacji kosztów (patrz. rozdz. 5.1.1. niniejszej AWA).



Zdarzenia niepożądane

Do modelu zaimplementowano zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia (anemia, astenia/zmęczenie, zespół ręka-stopą, nadciśnienie, biegunka). Dane przyjmowano na podstawie badania TIVO-1 (dla porównania z sorafenibem) oraz metaanalizy sieciowej (dla porównania z sunitynibem i pazopanibem – AKL wnioskodawcy). „

Kolejne linie leczenia

W modelu uwzględniono maksymalnie 2 kolejne linie leczenia i najlepszą opiekę wspomagającą u chorych po zakończeniu leczenia. Odsetki wykorzystania opcji terapeutycznych w kolejnych liniach leczenia (tj. [redacted]) przyjęto na podstawie [redacted] oraz badań TIVO-1 i COMPARZ.

„Oceny efektów klinicznych technologii lekowych kolejnych linii dokonano na podstawie wtórnego źródła danych – przeglądu systematycznego ze stycznia 2018 roku, oceniającego efekty stosowania leków i BSC wśród chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami naczyniowośródbłonkowego czynnika wzrostu” u pacjentów, u których wystąpiła progresja w trakcie stosowania porównywanych technologii lekowych (Edwards 2018).

Uwzględnione koszty

Tabela 34. Uwzględnione koszty

Rodzaj kosztu		Wartość [PLN]		Źródło
Koszty leków (bez RSS / z RSS)				
tivozanib (niezależnie od mocy)	koszt za opakowanie 21 kapsulek	CZN	[redacted]	Dane wnioskodawcy
		CHB	[redacted]	
		koszt dziennej terapii	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Obwieszczenie MZ z dn. 20.12.2020 r., Komun katy DGL za okres styczeń-luty 2019
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Koszt podania/wydawania leków za cykl				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Założenie wnioskodawcy, Zarządzenie nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dn. 31.07.2018 r. (świadczenie 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Założenie wnioskodawcy, Zarządzenie nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dn. 31.07.2018 r. (świadczenie 5.08.07.0000003 „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”)
Koszt diagnostyki i BSC				
koszt świadczeń diagnostycznych		[redacted]	[redacted]	Założenie wnioskodawcy, Zarządzenie nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. (świadczenie 5.08.08.0000016 „Diagnostyka w programie leczenia raka nerki”)
jednorazowy koszt hospitalizacji pacjenta w przypadku stwierdzenia progresji		[redacted]	[redacted]	Założenie wnioskodawcy, Zarządzenie nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. (JGP L08 (5.51.01.0011008) „Nowotwory nerek i dróg moczowych”)
BSC		[redacted]	[redacted]	Założenie wnioskodawcy, Dane z analiz ekonomicznych dotyczących oceny stosowania kabozantyn bu i niwolumabu w leczeniu raka nerkowokomórkowego [BIP AOTMiT: 051/2017 ZLC, 186/2016 ZLC]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Anemia		[redacted]	[redacted]	AWA dla kabozantynibu [BIP AOTMiT: 051/2017 ZLC]
Astenia/zmęczenie		[redacted]	[redacted]	
Zespół ręka – stopa		[redacted]	[redacted]	
Nadciśnienie		[redacted]	[redacted]	
Biegunka		[redacted]	[redacted]	

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca wskazał, iż model oryginalny uwzględniał wagi użyteczności stanów „PFS” oraz „Progresja”, które zostały określone na podstawie wyników badania TIVO-1 (w badaniu zebrano dane na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L). Nie przedstawiono danych źródłowych stanowiących podstawę do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia oraz nie podano szczegółów w jaki sposób „[redacted]” (szczegółowe wyniki EQ-5D nie zostały opublikowane). Założono [redacted]. Alternatywne wartości testowano w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy.

Tabela 35. Wartości użyteczności przyjęte w analizie wnioskodawcy

Stan zdrowia	Wartość użyteczności
PFS	[redacted]
Progresja	[redacted]

W analizie przyjęto utratę użyteczności związaną z występowaniem zdarzeń niepożądanych, które ustalono na podstawie [redacted].

Tabela 36. Wpływ zdarzeń niepożądanych na użyteczności

AE	Utrata wagi użyteczności
Anemia	[redacted]
Astenia/zmęczenie	[redacted]
Zespół ręka – stopa	[redacted]
Nadciśnienie	[redacted]
Biegunka	[redacted]

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza kosztów użyteczności – porównanie TIW vs SOR

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	TIW	SOR	TIW	SOR
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tiwozanibu w miejsce sorafenibu jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania TIW vs SOR wyniósł [redacted] PLN w wariantcie bez RSS i [redacted] PLN w wariantcie z RSS. Wartość uwzględniająca RSS znajduje się [redacted] progu opłacalności⁴, o którym mowa w ustawie o refundacji.

⁴ 147 024 PLN

Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej dla porównań TIW vs PAZ oraz TIW vs SUN wykonał analizę użyteczności kosztów i kosztów konsekwencji (wyniki znajdują się w rozdz. 4.1. AE wnioskodawcy). W AKL wnioskodawcy nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ww. technologii (patrz. rozdz. 4. niniejszej AWA).

Analiza minimalizacji kosztów – porównanie TIW vs PAZ i TIW vs SUN

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej – bez RSS / z RSS

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	TIW	komparator	TIW	komparator
TIW vs PAZ				
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
TIW vs SUN				
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zarówno w wariantcie bez jak i z RSS stosowanie tiwozanibu wiązałoby się z kosztami niż stosowanie pazopanibu oraz kosztami niż stosowanie sunitynibu.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca zaznaczył, że „przy estymacji progowych cen zbytu netto nie rozróżniano prezentacji wnioskowanej technologii.

” W zależności od przeprowadzonego porównania (CUA/CMA) wnioskodawca przedstawił ceny progowe szacowane w następujący sposób:

- w przypadku przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów – porównanie TIW vs SOR, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi Oszacowana wartość progowa jest od wnioskowanej ceny zbytu netto.
- w przypadku przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów, cenę progową szacowano w taki sposób, aby różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej była równa zero, co jest zgodne z § 5 ust. 4 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych.

Tabela 39. Ceny progowe (obliczenia własne Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Ceny progowe wnioskowanej technologii (z RSS)	
Cena progowa TIW dla porównania z pazopanibem	
Cena progowa TIW dla porównania z sunitynibem	

⁵ 147 024 PLN

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano 50 parametrów.

Tabela 40. Scenariusze analizy wrażliwości [AE wnioskodawcy]

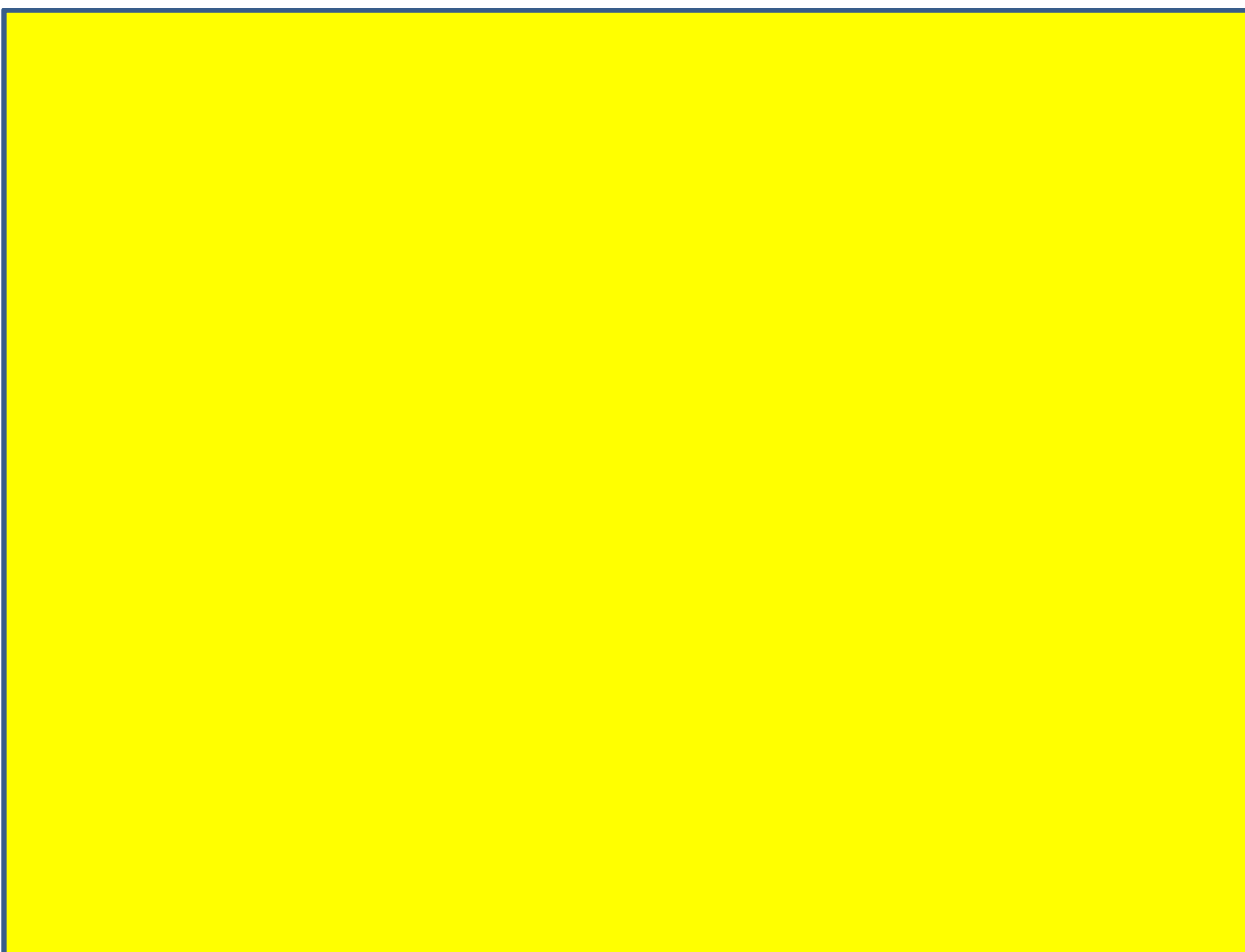
SCENARIUSZ	Wartość parametru testowana w analizie wrażliwości	
1	Brak dyskontowania / stopy dyskontowe = 0%	
2	Wariant modelu ⁶	
3		
4	Wariant 1 modelu + odsetek pacjentów stosujących kolejne linie leczenia celowanego na podstawie badań TIVO-1 i COMPARZ ()	
5	Horyzont czasowy	(badanie TIVO-1)
6		
7	Brak różnicy w PFS i OS pomiędzy	
8	Scenariusz CMA: brak różnicy w QALY pomiędzy	
9	Odsetek pacjentów po progresji stosujących kolejne linie leczenia celowanego	Na podstawie
10		Dane z TIVO-1 i COMPARZ
11	Ceny leków na podstawie komunikatu DGL NFZ z 2018 roku	
12	Ceny leków na podstawie komunikatu DGL NFZ z 2019 roku (styczeń-luty)	
13	Perspektywa NFZ + pacjent i koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na	
14	Brak korekty połowy cyklu dla wszystkich punktów końcowych analizy	
15	Dodatkowo korekta połowy cyklu dla leków I linii	
16	Modele parametryczne PFS	Weibull'a ()
17		Log-normalny ()
18		Wykładniczy ()
19		Log-logistyczny ()
20	Względna intensywność standardowego dawkowania (RDI, ang. Relative Dose Intensity) z TIVO-1 i TA215 (raport NICE dla pazopanibu)	
21	Alternatywny koszt BSC	Dane z analizy dotyczącej oceny stosowania kabozantyn bu w leczeniu raka nerkowokomórkowego [BIP AOTMiT: 051/2017 ZLC]
22		Dane z analizy dotyczącej oceny stosowania niwolumabu w leczeniu raka nerkowokomórkowego [BIP AOTMiT: 186/2016 ZLC]
23	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na podstawie	
24		
25	Alternatywne OR dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych	dolna granica przedziału ufności
26		górną granicą przedziału ufności
27	Odsetek zgonów przed progresją wśród wszystkich zdarzeń analizy PFS	dolna granica przedziału ufności
28		górną granicą przedziału ufności
29		Taka sama wartość dla wszystkich interwencji
30		Brak (tylko BSC)
31	Struktura leczenia kolejnych linii	Tylko aksytynib
32		Tylko kabozantynib
33		Tylko niwolumab
34		Tylko ewerolimus
35	Alternatywne źródła danych dot. wag użyteczności stanów „PFS” i „Progresja”	TA 169 (raport NICE dla sunitynibu)
36		TA 215 (raport NICE dla pazopanibu)

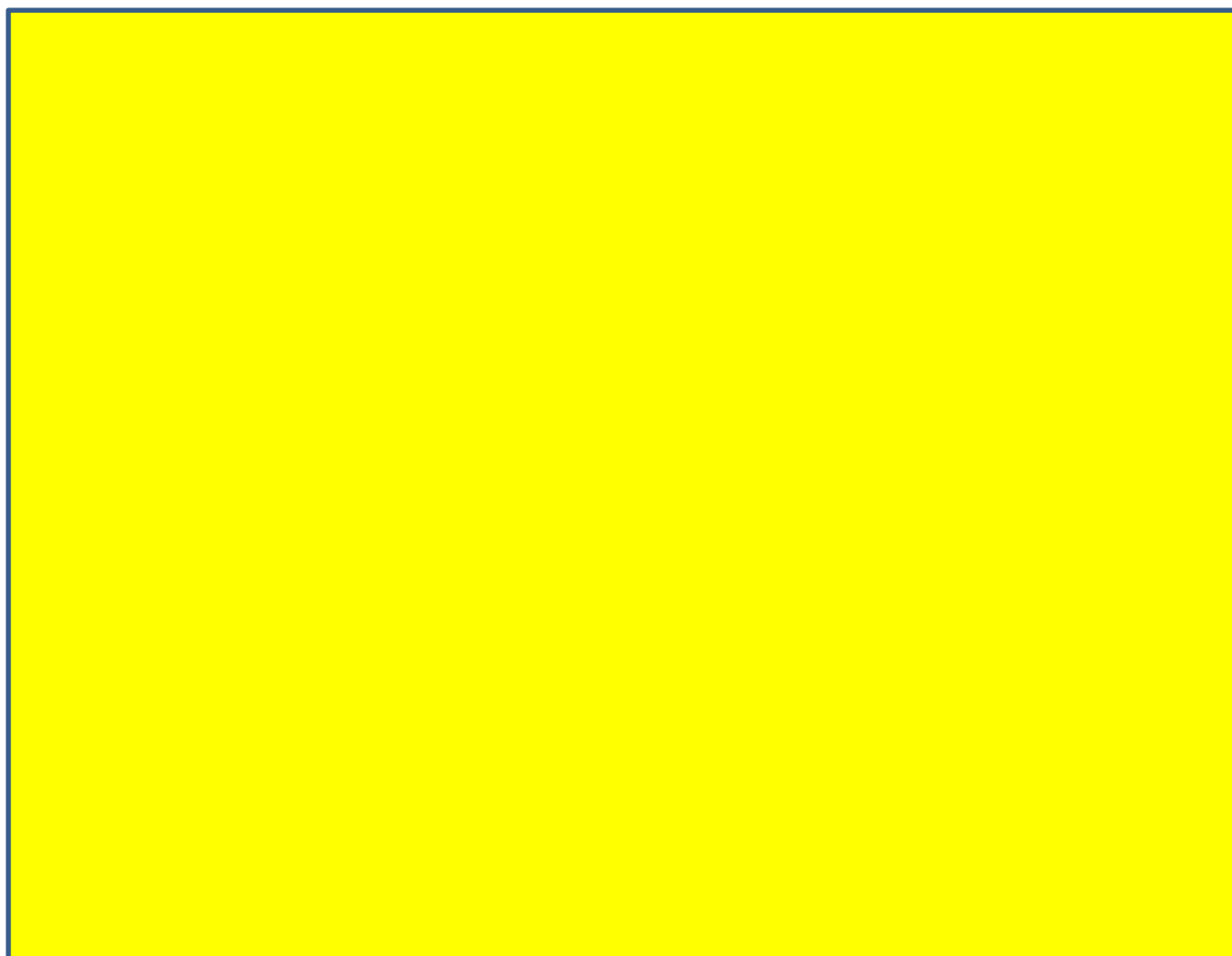
⁶ Wariantem podstawowym analizy ekonomicznej wnioskodawcy był wariant 3 modelu elektronicznego.

37		METEOR
38		de Groot 2018
39		Cella 2012
40		Swinburn 2010
41		Hoyle 2010
42	Waga użyteczności stanu „PFS”	dolna granica przedziału ufności
43		górną granicą przedziału ufności
44	Waga użyteczności stanu „Progresja”	dolna granica przedziału ufności
45		górną granicą przedziału ufności
46	Brak wpływu zdarzeń niepożądanych na wagę użyteczności	
47	Źródło danych na temat utraty użyteczności w związku ze zdarzeniami niepożądanymi	założenia własne wnioskodawcy, TA 215 (raport NICE dla pazopan bu), Cella 2012
48		założenia własne wnioskodawcy, Swinburn 2010
49	Brak dodatkowego kosztu monitorowania pacjentów leczonych pazopan bem	
50	Koszt podawania niwolumabu na podstawie świadczenia 5.08.07.0000004 (tryb ambulatoryjny)	

Z uwagi na różnice w metodyce analitycznej, dla porównania TIW vs SOR wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w ramach „wykresów tornado”, natomiast dla porównań TIW vs PAZ i TIW vs SUN wyniki przedstawiono tabelarycznie.

Wybrano parametry mające największy wpływ na wyniki.





Zarówno w wariancie bez jak i z RSS, największy wpływ na wyniki miało testowanie [redacted]. Przyjęcie tych parametrów zmieniało wnioskowanie z analizy.

Ponadto, [redacted]

[redacted]. Natomiast przyjęcie [redacted]

[redacted] generowały wyniki analizy, w których [redacted].

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości – koszty inkrementalne

Testowany parametr	Koszt inkrementalny^ [PLN]	
	TIW vs PAZ	TIW vs SUN
bez RSS		
Wariant podstawowy analizy	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
z RSS		
Wariant podstawowy analizy	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Testowany parametr	Koszt inkrementalny^ [PLN]	
	TIW vs PAZ	TIW vs SUN
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

^ Wartości ujemne – stosowanie TIW wiąże się z niższymi kosztami niż stosowanie komparatora, wartości dodatnie – stosowanie TIW wiąże się z wyższymi kosztami niż stosowanie komparatora.

W analizie wrażliwości, dla porównań TIW vs PAZ i TIW vs SUN raportowano największe zmiany w stosunku do wariantu podstawowego testując parametry dotyczące przyjęcia:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Kierunek zmian wyników był jednakowy zarówno w odniesieniu do porównania TIW vs PAZ, jak i TIW vs SUN oraz bez względu na zastosowanie RSS.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA)

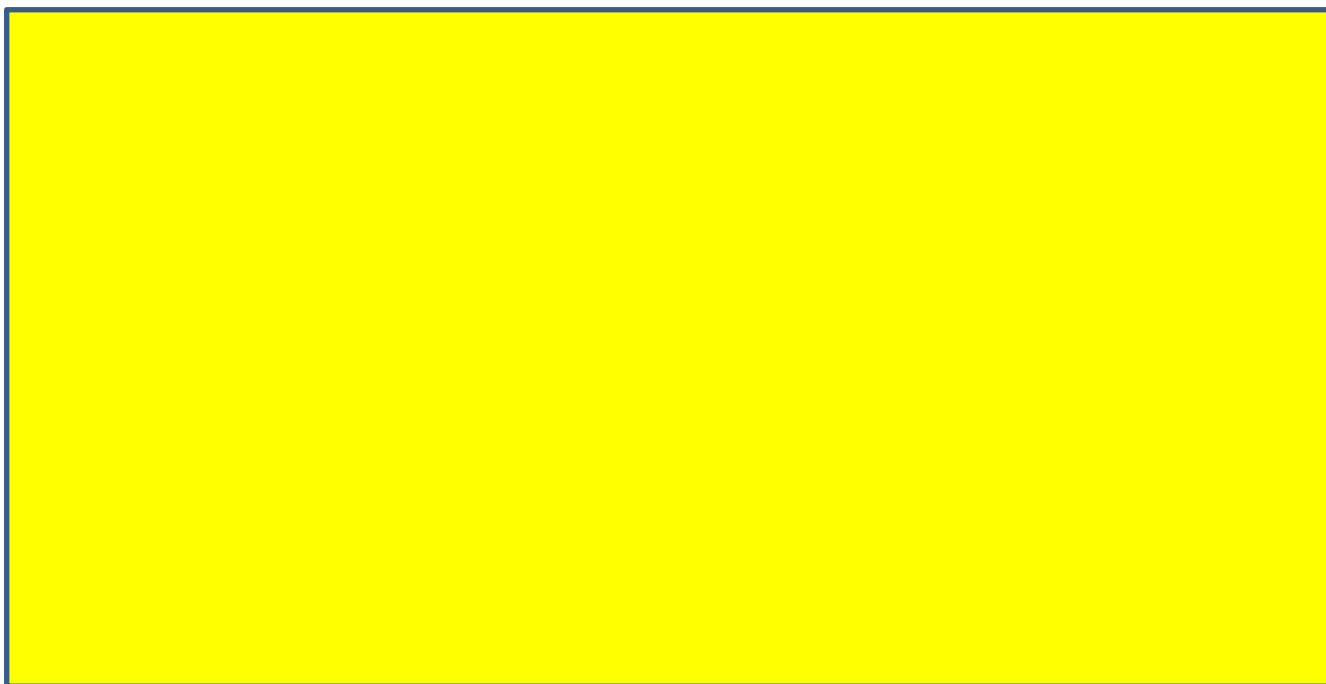
W ramach analizy probabilistycznej wnioskodawcy przeprowadzono 1 000 symulacji.

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności TIW względem SOR wynosi [redacted] w wariancie bez RSS oraz [redacted] w wariancie z RSS (dla prognozy opłacalności równego 147 024 PLN/QALY).

Poniżej przedstawiono wykresy krzywych opłacalności dla porównania TIW vs SOR (bez / z RSS).



[redacted]



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE/?	Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił porównanie z SOR, PAZ i SUN.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK/NIE	W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów użyteczności. Ponadto, dla porównania z PAZ i SUN wykonano analizę kosztów konsekwencji oraz minimalizacji kosztów z uwagi na brak różnic istotnych statystycznie wykazany w AKL wnioskodawcy.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przyjęto perspektywę zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Z uwagi na zbliżone wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające koszty z perspektywy płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności wynoszący [redacted], w analizie wrażliwości testowano [redacted] horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT – 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizy wrażliwości: jednokierunkową i probabilistyczną.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia wnioskodawcy

- „Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia

(...).

Do ograniczeń należy również zaliczyć

- Ograniczeniem analizy są też informacje na temat

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności dla porównania TIW vs SOR, powołując się na wyniki analizy klinicznej. Należy jednak zauważyć, że analiza ekonomiczna nie zawiera

Wnioskodawca uznał, że „” Analizowane przez Agencję informacje były niejednorodne: m.in. odnalezione wytyczne Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2019 r. wskazują na możliwość zastosowania sorafenibu u pacjentów z zaawansowanym / przerzutowym rakiem nerki, natomiast ekspert ankietowany przez Agencję nie uwzględnił sorafenibu wśród aktualnie stosowanych technologii medycznych.

Ponadto, w wariantach podstawowym wnioskodawca wykonał analizę CUA dla porównania TIW vs PAZ i TIW vs SUN, dla których w analizie klinicznej. Podkreśla się, że interpretacja wyników porównań pośrednich powinna być dokonywana z ostrożnością (patrz. ograniczenia AKL – rozdz. 4. niniejszej AWA). Z uwagi na brak różnic istotnych statystycznie w zakresie skuteczności w AWA zdecydowano się przedstawić wyniki analizy minimalizacji kosztów (jeden ze scenariuszy analizy wrażliwości wnioskodawcy).

Wnioskodawca przyjął horyzont czasowy, który. Według raportu NICE z 2018 r. horyzont czasowy może wydawać się niewystarczający dla uchwycenia różnic w generowanych efektach i kosztach między porównywanymi technologiami [NICE 2018]. Należy jednak zaznaczyć, że wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości testuje horyzont.

Niemniej jednak, dożywotni horyzont analizy może stanowić ograniczenie w przypadku, gdy zaimplementowane do modelu dane dotyczące przeżycia pacjentów pochodzą ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji i konieczna jest ekstrapolacja danych znacznie poza horyzont badania.

Ocena wyboru technologii alternatywnych została przedstawiona w rozdz. 3.6. niniejszej AWA. Wybór komparatorów w analizie ekonomicznej był spójny z analizą kliniczną i analizą wpływu na budżet. W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię pazopanibem i sunitynibem. Przeprowadzono więc porównanie pośrednie.

Nie zidentyfikowano istotnych błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Wszelkie założenia przyjęte w analizie wnioskodawcy są niepewne

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest brak danych długookresowych i wynikająca z tego konieczność ekstrapolowania danych dotyczących skuteczności. Planowany okres obserwacji w badaniu wynosił 26 miesięcy.

Z względu na brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z pazopanibem i sunitynibem, w analizie wykorzystano dane z porównania pośredniego (MAIC).

Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała m.in., że

. W odniesieniu do porównań TIW vs PAZ i TIW vs SUN największe zmiany w stosunku do wariantu podstawowego raportowano testując

. Należy zwrócić uwagę, że przyjęcie części z powyższych alternatywnych parametrów/ich wartości wnioskodawca opierał między innymi na

Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym.

Interpretując wyniki niniejszej analizy należy mieć na uwadze ograniczenia danych klinicznych, które przedstawiono w rozdziale 4.1.5. niniejszej AWA („Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy”).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W analizie wnioskodawca poinformował o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej, konwergencji i walidacji zewnętrznej, w celu ujawnienia ewentualnych błędów modelu.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono czy wprowadzenie skrajnych wartości poszczególnych parametrów wpływa na zachowanie prawidłowego kierunku w wynikach („systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych”). W związku z brakiem raportu z walidacji, analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca odnalazł „dwa streszczenia analiz ekonomicznych przedkładanych zagranicznym agencjom HTA” (dwa modele przedkładane do NICE). Wskazano, że w pierwszym modelu uwzględniano inne dane kliniczne () niż w opracowaniu wnioskodawcy.

Kolejna wersja modelu uwzględniała już wyniki

Jak wskazał wnioskodawca, „

” Wnioskodawca w swojej analizie wrażliwości testował wariant z modelu szkockiego.

Należy zaznaczyć, że SMC również uznało, iż w przypadku porównań TIW vs PAZ oraz TIW vs SUN najodpowiedniejsze jest przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów [SMC 2018].

Wnioskodawca wskazał, że nie zidentyfikował danych, które umożliwiłyby mu przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

Analicyści Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W opinii analityków przedstawione dane nie wykazują istotnych braków. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała istotnych ograniczeń/błędów innych niż wskazał wnioskodawca, które miałyby wpływ na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Do głównych ograniczeń analizy ekonomicznej wnioskodawcy należy [redacted] oraz oparcie analizy o założenia, które w kontekście braku danych długoterminowych są niepewne.

Wyniki porównania TIW vs SOR (CUA)

Z perspektywy płatnika publicznego wnioskowana technologia lekowa według oszacowań wnioskodawcy jest [redacted].

Największy wpływ na wyniki zaobserwowano w przypadku parametrów i założeń dotyczących [redacted].

Przyjęcie wariantu modelu uwzględniającego dane [redacted]. Natomiast przyjęcie [redacted] generowały wyniki analizy, w których [redacted].

Wyniki porównania TIW vs PAZ i TIW vs SUN (CMA)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zarówno w wariantcie bez jak i z RSS stosowanie tiwozanibu wiązałoby się z [redacted] kosztami niż stosowanie pazopanibu oraz [redacted] kosztami niż stosowanie sunitynibu.

W analizie wrażliwości, dla porównań TIW vs PAZ i TIW vs SUN raportowano największe zmiany w stosunku do wariantu podstawowego testując parametry dotyczące [redacted]. Kierunek zmian wyników był jednakowy zarówno w odniesieniu do porównania TIW vs PAZ jak i TIW vs SUN oraz bez względu na zastosowanie RSS.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem AWB wnioskodawcy była „ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Fotivda (tiwozanib) w I linii leczenia celowanego dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.”

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy i jednocześnie nie wskazano, których dokładnie lat analizowany horyzont czasowy dotyczy: „Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego produktu leczniczego Fotivda w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej objęcia refundacją wnioskowanej technologii).”

W ramach oszacowań aktualnych wydatków płatnika publicznego wskazano wyniki obejmujące lata 2017 i 2018.

Populację uwzględnioną w AWB stanowili „dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. *Renal Cell Carcinoma*; RCC), wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu lub stosujący wcześniej leczenie oparte na cytokinach.”

„Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ).” Jako uzasadnienie nieuwzględnienia analizy wspólnej (NFZ + pacjent) wskazano, iż „Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy - wyniki analizy ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego wskazują na nieistotny udział kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy w całkowitych kosztach medycznych pacjentów z analizowanej populacji.”

„W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (status quo, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych stosowania wnioskowanej technologii) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”).”

Jako komparatory w AWB uwzględniono sorafenib, pazopanib lub sunitynib. Wnioskowany lek miałby być finansowany w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskowany lek miałby być finansowany w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”, w związku z czym pacjent otrzymywał by go bezpłatnie.

W AWB uwzględniono: parametry pochodzące z analizy klinicznej wnioskodawcy dla porównywanych interwencji dotyczące efektów klinicznych i bezpieczeństwa (OS, PFS, częstość stosowania dalszych linii leczenia, występowanie zdarzeń niepożądanych) oraz „wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej”.

„Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów, którzy mogliby stosować wnioskowaną technologię w danym roku w Polsce, tj. wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie celowane I linii w horyzoncie czasowym analizy (...). Uwzględniono wszystkie koszty bezpośrednie medyczne w okresie podawania porównywanych technologii oraz po ich zakończeniu (od włączenia do obserwacji, tj. zastosowania leku w I linii leczenia celowanego, do końca horyzontu czasowego BIA). (...) w opracowaniu uwzględniono możliwość wystąpienia różnicy między porównywanymi interwencjami w zakresie efektów zdrowotnych. W opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe skuteczności klinicznej porównywanych interwencji.”

W AWB uwzględniono następujące dawkowanie porównywanych leków: [REDACTED]

AWB wnioskodawcy uwzględnia warianty skrajne (opisane w rozdz. 6.1.2. AWA) oraz analizę wrażliwości, w której testowano niepewne parametry analizy (rozdz. 2.9 i 3.3 AWB wnioskodawcy i 6.3.2. AWA).

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel 2016.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowią z dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. *Renal Cell Carcinoma*; RCC), wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu lub stosujący wcześniej leczenie oparte na cytokinach. Liczebność populacji docelowej określono na podstawie „informacji z baz danych SMTP przedstawionych w analizach publikowanych przez AOTMiT, informacji z uchwał Rady NFZ na temat liczby unikatowych numerów PESEL stosujących poszczególne leki w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” oraz [REDACTED]

Koszty

W AWB wnioskodawcy wykorzystano „wyniki modelu Analizy ekonomicznej. Oznacza to, że uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami tego modelu. [REDACTED].”

„Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne”: koszty leków, koszty podania/wydania leków, koszty opieki dodatkowej/BSC, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Na podstawie wyników analizy ekonomicznej określono średnie koszty i zużycie zasobów w okresie pierwszych 36 miesięcy od rozpoczęcia I linii leczenia.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (min - max)

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (mln PLN)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■

W AWB wnioskodawcy oszacowano, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków [redacted] dla płatnika publicznego wynoszące:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia zostały przez wnioskodawcę uzasadnione, natomiast należy mieć na uwadze, że prognozując liczebność populacji wnioskodawca wykorzystywał różne źródła danych oraz ekstrapolował dane, co wpływa na niepewność tych oszacowań.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, że 3-letni horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia się stanu równowagi.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Na dzień złożenia wniosku założenia wydają się być poprawne, natomiast określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez wnioskowaną technologię nie jest możliwe.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić jak będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii lekowej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowany lek miałby być dostępny w ramach nowej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych i wrażliwości.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 8. AWB wnioskodawcy):

- „W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.”
- „ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny wielkości analizowanej populacji pacjentów. [redacted]”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych

w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wniosku o analizę.

W AWB wnioskodawcy prawidłowo uzasadniono przyjęcie poszczególnych założeń. Przedstawiono również główne ograniczenia analizy (patrz rozdz. 6.3 AWA).

W związku z brakiem szczegółowych danych epidemiologicznych, oszacowanie liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię medyczną po niepowodzeniu terapii cytokinami zostało przeprowadzone na podstawie [redacted]. Przyjęte wartości są zgodne z wartościami przedstawionymi przez eksperta ankietowanego przez Agencję

Analizy agencji wskazali, iż dla porównania tiwozanibu z pazopanibem i sunitynibem właściwą techniką analityczną jest CMA. [redacted]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki stanowiące największe odchylenie od wariantu podstawowego analizy przedstawiono pogrubioną czcionką. Jeżeli nie wskazano inaczej, w poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości parametrów wrażliwych, dla podstawowego wariantu liczebności populacji docelowej.

Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości według wnioskodawcy – koszty inkrementalne – perspektywa NFZ

Parametry	Wartość	bez RSS / z RSS [mln PLN]		
		I rok	II rok	III rok
Wariant podstawowy				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Założenia dotyczące liczebności populacji są zgodne z wartościami przedstawionymi przez eksperta ankietowanego przez Agencję. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują [REDACTED] płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej bez względu na zastosowanie RSS.

Wnioskodawca wskazał, iż ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie leków oraz świadczeń brak jest współpłacenia pacjenta za terapię i uznał, że perspektywa NFZ i perspektywa wspólna są tożsame. Nie przedstawiano wyników (zarówno w analizie wnioskodawcy, jak i w modelu elektronicznym) perspektywy uwzględniającej współpłacenie pacjenta.

Główne ograniczenia analizy wynikają z kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków [redacted] oraz niepewności oszacowania liczebności populacji docelowej.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawiono potencjalne rozwiązania oszczędnościowe, których wdrożenie spowodowałoby uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej wzrostowi kosztów płatnika związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Fotivda (tiwozanib) w I linii leczenia celowanego dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, wykazanych w analizie wpływu na budżet.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Oceniany program lekowy stanowi rozszerzenie aktualnie istniejącego programu B.10.: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.

Ekspert ankietowany przez Agencję (dr Wiesław Bał, KW) w ramach uwag do programu lekowego zgłosił wątpliwości dotyczące kryteriów kwalifikacji. Wskazał, iż usunąłby „stan bezobjawowy po leczeniu zmian przerzutowych do mózgowia. Deficyty neurologiczne po radykalnym (w zakresie OUN) leczeniu nie są niczym niezwykłym a obecność nawet niewielkiego niedowładu odbiera chorym możliwość leczenia.” Ponadto, zawniósł „o możliwość powrotu do leczenia u chorych, którzy przegrali to leczenie z powodów innych niż progresja choroby.”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Fotivda (tiwozanib) w I linii leczenia celowanego dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.03.2020 przy zastosowaniu słów kluczowych Fotivda i Tivozanib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (NCPE 2019, SMC 2018), 1 rekomendację pozytywną warunkową (NICE 2018), 1 rekomendację negatywną (HAS 2018) oraz 2 opracowania, w których nie przedstawiono jednoznacznego kierunku wnioskowania (IQUIG 2018 / G-BA 2018). Dodatkowo odnaleziono również dokument AWMSG 2017 w którym wskazano, iż agencja odstępuje od oceny ze względu rozpoczęcie pracy nad tym tematem przez NICE.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na niższy koszt stosowania TIW względem komparatorów. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak dowodów na dodatkowa korzyść ze stosowania TIW względem dostępnych komparatorów.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne dla FOTIVDA

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2019	leczenie pierwszego rzutu u pacjentów dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz u pacjentów dorosłych bez wcześniejszej inhbicji szlaku VEGFR i mTOR z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny	Rekomendacja pozytywna, wydana na podstawie procedury przyspieszonej oceny (ang. <i>rapid review</i>). Zalecane jest przeprowadzenie pełnej oceny HTA dotyczącej efektywności klinicznej oraz kosztowej względem aktualnych standardów postępowania
NICE 2018		Rekomendacja pozytywna warunkowa. Tivozanib jest rekomendowany jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym pod warunkiem: <ul style="list-style-type: none"> • braku wcześniejszej terapii; • firma dostarczy Tivozanib po obniżonej cenie w ramach „patient access scheme”. Jako uzasadnienie wskazano, iż brak jest dowodów na wyższą skuteczność TIW względem PAZ i SUN, jednocześnie koszt stosowania TIW jest niższy niż komparatorów. TIW powinien być jedna z opcji leczenia u pacjentów, którzy nie tolerują aktualnie dostępnych opcji leczenia.
SMC 2018		Rekomendacja pozytywna Tivozanib jest rekomendowany jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym w I linii terapii. Jako uzasadnienie wskazano, iż w badaniu RCT III fazy TIW wydłużał PFS względem SOR.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2018		Rekomendacja negatywna Jako uzasadnienie wskazano, iż brak jest wystarczających dowodów skuteczności klinicznej, uzasadniających refundację TIW w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. Dostępne dane nie pozwalają na ocenę wpływu TIW na chorobowość i śmiertelność populacji docelowej ze względu na charakterystykę pacjentów włączonych do badania (70% leczonych w ramach I linii) oraz uwzględnieniu w badaniu nieprawidłowego dla I linii komparatora.
IQUIG 2018 / G-BA 2018		W udostępnionych dokumentach brak jednoznacznej informacji czy rekomendacja jest negatywna czy pozytywna. Wskazano, iż dla wszystkich analizowanych populacji nie udowodniono dodatkowej korzyści klinicznej.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 48. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	refundowany (b.d. dot. poziomu refundacji)	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	refundowany (b.d. dot. poziomu refundacji)	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	refundowany (b.d. dot. poziomu refundacji)	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	nierefundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	nierefundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	refundowany (b.d. dot. poziomu refundacji)	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	refundowany (b.d. dot. poziomu refundacji)	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Fotivda (tiwozanib) w dawce 890 mcg i w dawce 1 340 mcg jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Nie wskazano poziomu refundacji ze środków publicznych. Nie wskazano żadnych warunków i ograniczeń dotyczących refundacji. W żadnym kraju nie zastosowano instrumentów dzielenia ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Fotivda (tiwozanib) kapsułki twarde, 890 mcg, 21 kaps., kod EAN: 05060146291712,
- Fotivda (tiwozanib) kapsułki twarde, 1 340 mcg, 21 kaps., kod EAN: 05060146291699

w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”.

Produkt leczniczy Fotivda (tiwozanib) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Problem zdrowotny

Rak nerki nie jest jedną chorobą, jego poszczególne podtypy rozpoznawane są na podstawie badania histopatologicznego i związane są z odmiennym przebiegiem klinicznym. Różnią się też wrażliwością na terapie onkologiczne.

Rak nerkowokomórkowy (RNK, ang. renal cell carcinoma, RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek.

Zgodnie z klasyfikacją WHO wyróżnia się 3 główne typy histologiczne raka nerki: typ jasnokomórkowy (80-90% przypadków); typ brodawkowaty (10-15% przypadków), obejmuje dodatkowo 2 podtypy: podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem ppodtyp 2; typ chromofobny (4-5% przypadków).

W 60-70% rozpoznanych RCC zmiana ograniczona jest do nerki. W 10-15% przypadków stwierdza się obecność regionalnych przerzutów (do okolicznych węzłów chłonnych) i naciekanie narządów sąsiednich (np. nadnercza), a w 20-25% występują przerzuty odległe, najczęściej do płuc, kości, mózgu, wątroby i nadnerczy.

Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem litego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Najczęściej rozwija się u osób po 40 r.ż., średni wiek pacjentów w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat, chociaż może dotyczyć również małych dzieci, w wieku nawet 6 miesięcy.

Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 10,33 dla mężczyzn i 5,41 dla kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zgonów na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 4,51 dla mężczyzn i 1,83 dla kobiet.

Pięcioletnie przeżycie raportowane jest u około 60% chorych z RCC, natomiast w przypadku chorych z przerzutami tylko < 20%.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.02.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są w ramach programu lekowego B.10 „leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”: w I linii leczenia raka nerkowokomórkowego oraz po niepowodzeniu leczenia za pomocą cytokin finansowane są: sunitynib, sorafenib, pazopanib oraz temsyrolimus, przy czym temsyrolimus tylko u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem według skali MSKCC.

W związku z powyższym, należy uznać, iż technologiami alternatywnymi dla wnioskowanej technologii są: sunitynib, sorafenib i pazopanib.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją (TIVO-1), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo tiwozanibu (TIW) z sorafenibem (SOR); 1 badanie RCT (Nosov 2012), w którym porównywano TIW z placebo (PLC);

; 1 badanie jednoramienne (Staeher 2019) – jednoośrodkowe, jednoramienne, badanie obserwacyjne, obejmujące dorosłych pacjentów, z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, leczonych tiwozanibem – w ramach oceny skuteczności praktycznej oraz badania dotyczące komparatorów: badanie COMPARZ (porównanie: pazopanib vs sunitynib); badanie SWICH (porównanie: sorafenib vs sunitynib) i badanie CROSS-J-RCC (porównanie: sunitynib vs sorafenib).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących tiwozanib z pozostałymi wskazanymi komparatorami: sunitynibem i pazopanibem we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym przeprowadzono porównania pośrednie: w zakresie skuteczności klinicznej wykonano skorygowane porównanie pośrednie (ang. *matched-adjusted indirect comparison*; MAIC), a w zakresie oceny bezpieczeństwa przeprowadzono meta-analizę sieciową (ang. *network meta-analysis*; NMA).

Ponadto włączono 7 badań wtórnych dotyczących „oceny efektywności poszczególnych terapii systemowych, stosowanych w I linii przerzutowego raka nerkowokomórkowego”.

W analizie wnioskodawcy dla porównania TIW vs SOR wykazano

. Ponadto, w grupie pacjentów z korzystnym rokowaniem wg skali MSKCC oraz w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych systemowo również PFS był istotnie statystycznie dłuższy w gr. TIW niż w gr. SOR.

W subpopulacji pacjentów nieleczonych z badania TIVO-1,

Przeprowadzone

W badaniu Staehler 2019, oceniającym skuteczność praktyczną, (mediana okresu obserwacji: 16,9 mies.) mediana PFS wyniosła 14,9 mies. (95% CI: 5,1; 24,8) u pacjentów leczonych TIW. Wykazano, iż częściową odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST uzyskało 39,1% pacjentów, a stabilizację choroby 52,2%.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki bezpieczeństwa dla porównania TIW vs SOR przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego

W grupie

Według ChPL Fotivda do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu tiwozanibem należą: zmniejszenie apetytu, ból głowy, nadciśnienie tętnicze, duszność (w tym duszność i duszność wysiłkowa), dysfonia, kaszel, ból brzucha (w tym uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból brzucha, bóle w nadbrzuszu, ból w podbrzuszu oraz zwiększone napięcie mięśni brzucha), nudności, biegunka, zapalenie jamy ustnej (w tym dyskomfort w jamie ustnej, zaburzenia jamy ustnej i zapalenie jamy ustnej), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa / reakcja skórna dłoni i stóp, bóle pleców, ból (w tym bóle kości, bóle nowotworowe, ból w okolicy lędźwiowej, ból w pachwinach, ból w jamie ustnej, bóle kończyn i ból guza), astenia, zmęczenie oraz zmniejszenie masy ciała.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Fotivda (tiwozanib) w I linii leczenia celowanego dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.” Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego z uwagi na brak istotnych różnic pomiędzy perspektywami.

Wyniki porównania TIW vs SOR (CUA)

Wnioskodawca oszacował, że TIW przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniu z SOR w wysokości [redacted] QALY. Stosowanie wnioskowanej interwencji jest przy tym [redacted] od SOR o ok. [redacted] PLN / ok. [redacted] PLN w wariantcie bez RSS / z RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tiwozanibu w miejsce sorafenibu jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania TIW vs SOR wyniósł [redacted] PLN w wariantcie bez RSS i [redacted] PLN w wariantcie z RSS. Wartość uwzględniająca RSS znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, z perspektywy płatnika publicznego wynosi [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Największy wpływ na wyniki zaobserwowano w przypadku parametrów i założeń dotyczących [redacted]

[redacted] oraz [redacted].

Przyjęcie wariantu modelu uwzględniającego [redacted] zmienia wnioskowanie z analizy dając wynik, w którym TIW był terapią [redacted]. Natomiast przyjęcie [redacted] generowały wyniki analizy, w których TIW był terapią [redacted].

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności TIW względem SOR wynosi [redacted] w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS (dla progu opłacalności równego 147 024 PLN/QALY).

Wyniki porównania TIW vs PAZ (CMA)

Koszt TIW oszacowano na ok. [redacted] PLN / [redacted] PLN (bez RSS/z RSS) natomiast PAZ na [redacted] PLN.

Stosowanie TIW w miejsce PAZ jest [redacted] o ok. [redacted] PLN w wariantcie bez RSS i o ok. [redacted] PLN w wariantcie z RSS.

Cena progowa TIW dla porównania z pazopanibem wyniosła [REDACTED]

Wyniki porównania TIW vs SUN (CMA)

Koszt TIW oszacowano na ok. [REDACTED] PLN / [REDACTED] PLN (bez RSS/z RSS) natomiast SUN na [REDACTED] PLN.

Stosowanie TIW w miejsce SUN jest [REDACTED] o ok. [REDACTED] PLN w wariantcie bez RSS i o ok. [REDACTED] PLN w wariantcie z RSS.

Cena progowa TIW dla porównania z sunitynibem wyniosła [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem AWB wnioskodawcy była „ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Fotivda (tiwozanib) w I linii leczenia celowanego dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.” Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Oceniany program lekowy stanowi rozszerzenie aktualnie istniejącego programu B.10.: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.

Ekspert ankietowany przez Agencję (dr Wiesław Bał, KW) w ramach uwag do programu lekowego zgłosił wątpliwości dotyczące kryteriów kwalifikacji. Wskazał, iż usunąłby „stan bezobjawowy po leczeniu zmian przerzutowych do mózgowia. Deficyty neurologiczne po radykalnym (w zakresie OUN) leczeniu nie są niczym niezwykłym a obecność nawet niewielkiego niedowładu odbiera chorym możliwość leczenia.” Ponadto, zawnioskował „o możliwość powrotu do leczenia u chorych, którzy przerwali to leczenie z powodów innych niż progresja choroby.”

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (NCPE 2019, SMC 2018), 1 rekomendację pozytywną warunkową (NICE 2018), 1 rekomendację negatywną (HAS 2018) oraz 2 opracowania, w których nie przedstawiono jednoznacznego kierunku wnioskowania (IQUIG 2018 / G-BA 2018). Dodatkowo odnaleziono również dokument AWMSG 2017 w którym wskazano, iż agencja odstępuje od oceny ze względu rozpoczęcie pracy nad tym tematem przez NICE.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na niższy koszt stosowania TIW względem komparatorów. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak dowodów na dodatkowa korzyść ze stosowania TIW względem dostępnych komparatorów.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Wszelkie niezgodności w odniesieniu do wytycznych HTA AOTMiT 2016 r. omówiono w poszczególnych rozdziałach niniejszej Analizy Weryfikacyjnej.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Belsey 2016	Belsey J., et al.: Post-randomization analysis of OS for patients who did not switch to second line targeted therapy in the TIVO-1 study. <i>Annals of oncology</i> . 2016(27) Suppl.6.
Cella 2013	Cella D., et al.: Treatment benefit of tivozanib hydrochloride versus sorafenib on health-related quality of life (HRQoL) among patients (pts) with advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC): TIVO-1 study results. <i>J Clin Oncol</i> 31, 2013 (suppl 6; abstr 355), https://meetinglibrary.asco.org/record/80149/abstract
Chang 2016	Chang X., et al.: Comparative efficacy and safety of first-line treatments in patients with metastatic renal cell cancer: a network meta-analysis based on phase 3 RCTs. 2016. <i>Oncotarget</i> , Vol. 7, No. 13.
CSR	Tivozanib - Clinical Study Report – Summary. Materiał dostarczony przez wnioskodawcę
Eichelberg 2015	Eichelberg C., et al.: SWITCH: A randomised, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-sunitinib versus sunitinib-sorafenib in the treatment of metastatic renal cell cancer. <i>Eur Urol</i> . 2015; 68: 837–847.
Eisen 2012	Eisen T. Additional safety, tolerability data for tivozanib versus sorafenib in metastatic RCC shows fewer adverse events. <i>Formulary</i> . 2012 47:11 (404).
Eisen 2012a	Eisen T., et al.: Detailed comparison of the safety of tivozanib versus sorafenib in patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC) from a Phase III trial. <i>BJU international</i> . 2012; 110(Suppl 2):16./ <i>Annals of Oncology</i> . 2012; 23 (Suppl.9):262-263.
Fotivda 2018	Fotivda (tivozanib hydrochloride). Regional reimbursement support dossier. Andrew Mumford. October 2018.
Gil-Sierra 2019	Gil-Sierra M.D., et al.: Network meta-analysis of first-line antiangiogenic drugs in advanced renal cell carcinoma. <i>European Journal of Hospital Pharmacy, Conference 2019; (Supplement 1): A24</i> .
Hahn 2019	Hahn A.W., et al.: First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>European Urology Oncology</i> . 2019 doi:10.1016/j.euo.2019.09.002.
Hutson 2012	Hutson T., et al.: A phase II biomarker assessment of tivozanib in oncology (BATON) trial in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC). <i>J Clin Oncol</i> 30, 2012 (suppl; abstr TPS4686), https://meetinglibrary.asco.org/record/75034/abstract
Hutson 2013	Hutson T.E., et al.: Subgroup analyses of a phase III trial comparing tivozanib hydrochloride versus sorafenib as initial targeted therapy for patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). <i>J Clin Oncol</i> 31, 2013 (suppl 6; abstr 354), https://meetinglibrary.asco.org/record/80145/abstract
Hutson 2013a	Hutson T., et al.: Rates of dose adjustment in patients treated with tivozanib versus sorafenib in the phase III TIVO-1 study. <i>J Clin Oncol</i> 31, 2013 (suppl; abstr 4564), https://meetinglibrary.asco.org/record/81977/abstract
Hutson 2013b	Hutson T.E., et al.: Fewer dose adjustments with tivozanib vs. sorafenib in the phase III TIVO-1 study in advanced renal cell carcinoma (RCC). <i>Urologe - ausgabe A</i> . 2013; 52 (1 SUPPL. 1): 89-90.
Hutson 2015	Hutson T., et al.: Tivozanib vs sorafenib targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: final results of a phase III trial (901) and efficacy results of a 2nd line tivozanib extension study (902). <i>J Clin Oncol</i> 33, 2015 (suppl; abstr 4557), https://meetinglibrary.asco.org/record/109929/abstract
Larkin 2015	Larkin J., et al.: First-line treatment in the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis. <i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2015; 16(13): 1915-1927.
Manz 2019	Manz K.M., et al.: Efficacy and Safety of Approved First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatments in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Network Meta-Analysis. <i>Adv Ther</i> . 2019 Dec 14. doi: 10.1007/s12325-019-01167-2.
Motzer 1212b	Motzer R., et al.: Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with advanced renal cell carcinoma: Results from a Phase III randomized, open-label, multicenter trial. <i>BJU International</i> 2012; 110 (SUPPL. 2):14.
Motzer 2011	Motzer R.J., et al.: A phase III, randomized, controlled study to compare tivozanib with sorafenib in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC). <i>J Clin Oncol</i> 29: 2011 (suppl 7; abstr 310), https://meetinglibrary.asco.org/record/46643/abstract
Motzer 2012	Motzer R.J., et al.: Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from a phase III trial randomized, open-label, multicenter trial. <i>J Clin Oncol</i> 30; 2012 (suppl; abstr 4501), https://meetinglibrary.asco.org/record/74851/abstract

Motzer R., et al.: Tivozanib hydrochloride versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with advanced renal cell carcinoma: Results from the Phase III randomized, open-label, multicenter TIVO-1 trial. *European Urology, Supplements* 2012 11:5 (185).

Motzer 2012a

Motzer R.J., et al.: Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013; Oct 20; 31(30): 3791-3799.

Motzer 2013

Motzer R.J., et al.: Overall survival results from a phase III study of tivozanib hydrochloride versus sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 31; 2013 (suppl 6; abstr 350), <https://meetinglibrary.asco.org/record/80133/abstract>

Motzer 2013a

Motzer R.J., et al.: Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013; 369: 722–731.

Motzer 2013b

Motzer R.J., et al.: Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1769–1770.

Motzer 2014

Needle M.N., et al.: The effect of geography and the availability of second-line therapy on overall survival in a one-way crossover design study in renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34 (Supplement 15) http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e16120

Needle 2016

Nosov D.A., et al.: Antitumor activity and safety of tivozanib (AV-951) in a phase II randomized discontinuation trial in patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2012 May 10; 30(14): 1678-1685.

Nosov 2012

Ratto B.E., et al.: Systematic review and network meta-analysis of first-line treatments in mRCC. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr e16086). <https://meetinglibrary.asco.org/record/172163/abstract>

Ratto 2019

Robinson M.O., et al.: Relationship of hypoxia signature with variant subgroup of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) and its association with clinical activity on tivozanib hydrochloride. *J Clin Oncol* 31; 2013 (suppl 6; abstr 361), <https://meetinglibrary.asco.org/record/80203/abstract>

Robinson 2013

Steahler M., et al.: Real-world results from one year of therapy with tivozanib. *Kidney Cancer* 2019; 3: 235-239.

Steahler 2019

Sternberg C.N., et al.: Tivozanib in patients treatment-naïve for metastatic renal cell carcinoma: A subset analysis of the phase III TIVO-1 study. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 4513), <https://meetinglibrary.asco.org/record/82007/abstract>

Sternberg 2013

Sternberg C.N., et al.: Tivozanib in patients treatment-naïve for mRCC in the TIVO-1 study. *Urologe - ausgabe A.* 2013; 52 (1 SUPPL. 1): 89.

Sternberg 2013a

Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with advanced renal cell carcinoma: results from a phase III randomized, open-label, multicenter trial. *Clinical advances in hematology & oncology.* 2012; 10(9): 4-6.

Tivozanib 2012

Tomita Y., et al.: Sunitinib versus sorafenib as first-line therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma with favorable or intermediate MSKCC risk factors: a multicenter randomized trial, CROSS-J-RCC [Abstract]. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 4; abstr 502), <https://meetinglibrary.asco.org/record/90760/abstract>

Tomita 2014

Tomita Y., et al.: Sunitinib versus sorafenib as first-line therapy followed by sorafenib and sunitinib for patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) with clear cell histology: A multicenter randomized trial. CROSS-J-RCC. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl 6S; abstract 469), <https://meetinglibrary.asco.org/record/140164/abstract>

Tomita 2017

Wallis C., et al.: First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol* (2018).

Wallis 2018

Rekomendacje kliniczne i finansowe

EAU 2019 European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *European Urology* 2019; 7 5: 7 9 9 – 8 10

ESMO 2019 ESMO: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2019; 30: 706–720

ESMO 2020 ESMO: eUpdate – Renal Cell Carcinoma Algorithm Published: 07 February 2020. Authors: ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm>, dostęp dnia: 1.02.2020 r.)

HAS 2018 https://www.has-sante.fr/jcms/c_2884088/fr/fotivda-tivozanib-inhibiteur-de-proteine-kinase

IQUIG 2018 / G-BA 2018 <https://www.g-ba.de/beschluesse/3291/>
https://www.iqwig.de/download/A18-17_Tivozanib_Addendum-zum-Auftrag-A17-58_V1-0.pdf

NCCN 2019 National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Kidney Cancer. Version 2.2020 – August 5, 2019

NCPE 2019 <http://www.ncpe.ie/drugs/tivozanib-fotivda/>

NICE 2018	https://www.nice.org.uk/guidance/ta512
PTOK 2013	Stelmach A., i in.: Rak nerki w: Stelmach A., Potemski P. (red.): Nowotwory układu moczowo-płuciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
PTU 2019	Nowotwór złośliwy nerki. Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem. Raport opracowany przez: Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii, Konsultanta Krajowego w dziedzinie rehabilitacji medycznej, Fundację Eksperti dla Zdrowia. Warszawa, 14 maja 2019
SITS 2019	Brian I., et al.: The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). Journal for Immunotherapy of Cancer 2019; 7:354
SMC 2018	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tivozanib-fotivda-fullsubmission-smc133518/

Pozostałe publikacje

AR EMA 2017	European Medicines Agency (EMA): Assessment report. Fotivda. International non-proprietary name: tivozanib. Procedure No. EMA/H/C/004131/0000. 22 June 2017. EMA /CHMP/437168/2017
Cella 2012	Cella D, et al., Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial, Eur J Cancer. 2012 Feb;48(3):311-23
ChPL Fotivda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fotivda (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 28.11.2019 r.)
Dane KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor (dostęp dnia: 4.02.2020 r.)
Edwards 2018	Edwards SJ, et al., Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation, Health Technol Assess. 2018 Jan;22(6):1-278
EPAR 2017	European Medicines Agency (EMA): Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Fotivda. Tivozanib. EMA/427397/2017; EMEA/H/C/004131
MAIC	Using a matched-adjusted indirect comparison to compare the efficacy of tivozanib versus pazopanib and sunitinib. Dokument dostarczony przez wnioskodawcę
NICE 2018	Tivozanib for treating advanced renal cell carcinoma (TA512), Technology appraisal guidance, Published: 21 March 2018, nice.org.uk/guidance/ta512
Nowotwory KRN 2017	Didkowska J., i in.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2019
Obwieszczenie MZ z dn. 20.12.2019	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2020 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019, 104-105).
SMC 2018	Scottish Medicine Consortium, SMC No 1335/18, tivozanib 890 micrograms and 1,340 micrograms hard capsules, (Fotivda)
Szczeklik 2018	Książek A., Załuska W.: Nowotwory układu moczowego. W: Gajewski P. (red.): Interna Szczeklika 2018. Medycyna Praktyczna, Kraków 2018; 1627-1629.

15. Załączniki

- Załącznik 1. ██████████: Fotivda (tiwozanib) w I linii leczenia celowanego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego (APD). Kraków, maj 2019
- Załącznik 2. ██████████: Fotivda (tiwozanib) w I linii leczenia celowanego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów dorosłych. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań. Kraków, czerwiec 2019 (aktualizacja: luty 2020)
- Załącznik 3. ██████████: Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Fotivda (tiwozanib) w I linii leczenia celowanego dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.05, Kraków, czerwiec 2019 (aktualizacja: luty 2020)
- Załącznik 4. ██████████: Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Fotivda (tiwozanib) w I linii leczenia celowanego dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.05, Kraków, czerwiec 2019 (aktualizacja: luty 2020)
- Załącznik 5. ██████████: Stosowanie produktu leczniczego Fotivda (tiwozanib) w I linii leczenia celowanego dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.05, Kraków, czerwiec 2019 (aktualizacja: luty 2020)
- Załącznik 6. Fotivda (tiwozanib) w I linii leczenia celowanego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów dorosłych. Uzupełnienie. Kraków, luty 2020 r.
- Załącznik 7. Uzgodniony projekt programu lekowego