



Rekomendacja nr 25/2020

z dnia 25 marca 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:

Fotivda (tiwozanib) w ramach programu lekowego:

„Leczenie raka nerki (ICD-10: C.64)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Fotivda (tiwozanib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10: C.64)” **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Fotivda (tiwozanib), we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach analizy skuteczności klinicznej tiwozanibu przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem sorfenibu i wyniki porównania pośredniego względem sunitynibu i pazopanibu.

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na

. Natomiast w zakresie przeżycia całkowitego, mediana przeżycia całkowitego była

W zakresie bezpieczeństwa odnotowano różnice istotne statystycznie zarówno na korzyść wnioskowanej technologii (), jak i na korzyść komparatora (dla punktów końcowych:)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania wnioskowanej technologii z wskazują, że wnioskowany lek jest . Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) znajduje się progu opłacalności w wariacie z RSS.



Natomiast wyniki analizy minimalizacji kosztów dla [REDAKTOWANE], niezależnie od uwzględnienia RSS.

Analiza wpływu na budżet wykazuje [REDAKTOWANE] dla płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej o ok. [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS.

Odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu zalecają zastosowanie tiwozanibu jako jednej z opcji terapeutycznych, obok innych terapii celowanych z inhibitorami kinazy tyrozynowej (w tym omawianych refundowanych komparatorów).

Mając na uwadze wyniki analizy klinicznej, które sugerują, że wnioskowana technologia cechuje się zbliżoną skutecznością do refundowanych komparatorów zasadne jest [REDAKTOWANE]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Fotivda (tiwozanib) kapsułki twarde, 890 mcg, 21 kaps., kod EAN: 05060146291712, cena zbytu netto: 11 610,00 PLN
- Fotivda (tiwozanib) kapsułki twarde, 1 340 mcg, 21 kaps., kod EAN: 05060146291699, cena zbytu netto: 11 610,00 PLN

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w ramach nowej grupy limitowej. Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

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.

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 litégo 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.

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%.

Alternatywna technologia medyczna

W odnalezionych wytycznych wśród pacjentów z wnioskowany wskazaniem rekomendowanych jest szereg terapii, w tym zastosowanie m.in.: immunoterapii (iplimumab, nivolumab, interferon alfa, bewacizumab oraz interleukinę 2), terapii celowanych z inhibitorami kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitynib, pazopanib, aksytynib, kabozantynib, lawantynib, tiwozanib) oraz inhibitorów mTOR (temsirolimus, ewerolimus).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.02.2020 r. obecnie we wnioskowanym wskazaniu (I linia leczenia raka nerkowokomórkowego oraz po niepowodzeniu leczenia za pomocą cytokin) finansowane są: sunitynib, sorafenib, pazopanib oraz temsirolimus, przy czym temsirolimus może być stosowany tylko u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem według skali MSKCC, w związku z czym nie może być stosowany u populacji docelowej.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Fotivda wskazał:

- sunitynib (SUN) i pazopanib (PAZ) – u dorosłych chorych wcześniej nieleczonych (ang. *naive*),
- sorafenib (SOR) i pazopanib – u dorosłych pacjentów bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR, z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny.

Wybór ten jest zgodny z wytycznymi i uznać należy za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Tiwozanib (TIW) 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Fotivda jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz u pacjentów dorosłych bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny.

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Fotivda (tiwozanib) we wskazaniu zbieżnym z zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych

danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyło:

- 1 pierwotne badanie z randomizacją (TIVO-1), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo tiwozanibu (TIW) z sorafenibem (SOR). W populacjach pacjentów wcześniej nieleczonych (ang. naive) lub stosujących wcześniej ≥ 1 terapię systemową (immunoterapia, chemioterapia lub hormonoterapia) w kierunku RCC Liczba pacjentów: 517. Okres obserwacji: około 26 mies.
- badania dla komparatorów, wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego.
 - badanie COMPARZ (porównanie: pazopanib vs sunitynib). Liczba pacjentów: 1110, okres obserwacji: 4 tygodnie;
 - badanie SWICH (porównanie: sorafenib vs sunitynib). Liczba pacjentów: 365, okres obserwacji: 10,3 mies.;
 - badanie CROSS-J-RCC (porównanie: sunitynib vs sorafenib). Liczba pacjentów: 120, okres obserwacji: do 36 mies.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach RCT (TIVO-1, COMPARZ, SWICH, CROSS-J-RCC) oceniono na wysokie domenach błęd wykonania, błęd wykrycia oraz niskie w pozostałych domenach, z wyjątkiem badania CROSS-J-RCC (ryzyko ocenione na niejasne).

Dodatkowo włączono badanie RCT (Nosov 2012), w którym porównywano TIW z placebo (PLC) oraz 2 badania jednoramienne: [redacted], Staehler 2019 (w ramach oceny skuteczności praktycznej). W niniejszym dokumencie ograniczono się do przedstawienia wyników porównania TIW z aktywnymi komparatorami.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR (ang. *hazard ratio*) – iloraz hazardu,
- RR (ang. *relative risk, risk ratio*) - ryzyko względne,
- RB (ang. *relative benefit*) - korzyść względna,
- OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans.

Jakość życia mierzono za pomocą kwestionariuszy:

- FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*): zawiera 27 pytań dotyczących 4 obszarów jakości życia: dobrostanu fizycznego, społecznego/rodzinnego, emocjonalnego i czynnościowego. Nasilenie poszczególnych cech w ciągu ostatniego tygodnia jest oceniane przez chorego w 5-stopniowej skali opisowej (od braku w ogóle do bardzo znacznego), a poszczególnym stopniom są przypisywane punkty (0–4). W przypadku dobrostanu fizycznego oraz emocjonalnego, większa liczba punktów jest związana z gorszym samopoczuciem. Natomiast w przypadku dobrostanu społecznego/rodzinnego oraz czynnościowego, większa liczba punktów jest związana z lepszym samopoczuciem.
- FKSI-DRS (*FACT Kidney Symptom Index–Disease-Related Symptoms*): skala służąca do oceny jakości życia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki (FKSI-DRS). Kwestionariusz obejmuje 9 pytań związanych z występowaniem objawów choroby oraz zdarzeń/działań niepożądanych. Pozwala on na odróżnienie objawów typowych dla choroby od zdarzeń/ działań niepożądanych, które związane są z przyjmowanym lekiem. Poszczególne pytania oceniane są

przez chorego w 5-stopniowej skali (od odpowiedzi „zupełnie nie” do „bardzo”), a poszczególnym stopniom są przypisywane punkty (4–0). Im mniej punktów tym większe nasilenie objawów, stąd liczba 36 punktów oznacza najlepszy możliwy wynik, a tym samym brak jakichkolwiek objawów, a 0 punktów oznacza najgorszy wynik (największe nasilenie objawów). Pytania dotyczą takich kwestii jak: brak energii, odczuwanie bólu, utrata masy ciała, odczuwanie bólu kości, odczuwanie stopnia zmęczenia, odczuwanie trudności w oddychaniu, kaszlu, gorączki oraz krwiomoczu.

- EuroQol-5D (ang. *EuroQol five dimensions questionnaire*): obejmuje ocenę 5 domen: zdolności poruszania się, sprawności w dbaniu o siebie, codzienną aktywność, odczuwanie bólu/ dyskomfortu i odczuwanie lęku/ depresji. Wynik w każdej z domen określa się jako: brak problemów, pewne problemy, duże/ bardzo nasilone problemy. Wyższy wynik uzyskany przez pacjenta oznacza poprawę.

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie (TIW vs SOR)

Wyniki badania TIVO-1 wskazują [redacted] dla przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS). Mediana OS wyniosła odpowiednio [redacted]. Spośród wszystkich 219 zgonów zareportowanych podczas badania TIVO-1 w populacji ITT (ang. *intention to treat*, populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem), 118 odnotowano w grupie TIW, a 101 w ramieniu SOR.

Różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii odnotowano dla punktów końcowych:

- Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS):

[redacted]

- Populacja wcześniej nieleczona systemowo: mediana PFS (mies.) : 12,7 (9,1; 15,0) vs. 9,1 (7,3; 10,8), HR=0,76 (0,58; 0,99),
- Populacja z korzystną oceną rokowania skali MSKCC (ang. *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*): mediana PFS (mies.): 16,7 (14,7; NO) vs. 10,8 (9,0; 16,5), HR=0,59 (0,38; 0,92).

- Ocena odpowiedzi na leczenie:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie (TIW vs SOR)



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



Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

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 zapalenia 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.

Nie odnaleziono komunikatów dot. bezpieczeństwa ocenianego leku.

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%.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty wymienione poniżej:

- 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]

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty wymienione poniżej:

- 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.
- Część wyników z badania TIVO-1 pochodziła z nieopublikowanych raportów przekazanych przez wnioskodawcę, co ogranicza możliwość weryfikacji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*)

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę efektywności kosztowej TIW przeprowadzono w porównaniu do SOR, PAZ i SUN, z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności w dożywotnym (10 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (pacjent+płatnik, perspektywa zbliżona do NFZ). W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania / wydania leków, koszty diagnostyki, koszty wystąpienia zdarzeń niepożądanych,

Należy zaznaczyć, że w ramach analizy klinicznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa dla porównań TIW vs PAZ oraz TIW vs SUN, w związku z czym, dla powyższych porównań przedstawiono

CUA – porównanie TIW vs SOR

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tiwozanibu w miejsce sorafenibu jest. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów – użyteczności (ICUR) dla porównania TIW vs SOR wyniósł:

- w wariancie bez RSS PLN/QALY
- w wariancie z RSS PLN/QALY.

Wartość uwzględniająca RSS znajduje się progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, przeprowadzonej dla porównania TIW vs SOR oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, wynosi (w perspektywie NFZ)

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazały, że w zarówno w wariancie bez jak i z RSS, największy wpływ na wyniki miało testowanie

[REDAKTOWANE], zmienia wnioskowanie z analizy dając wynik, w którym SOR był terapią dominującą.

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną, prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności TIW względem SOR wynosi [REDAKTOWANE] w wariancie bez RSS oraz [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS (dla progu opłacalności równego 147 024 PLN/QALY).

CMA – porównanie TIW vs PAZ, TIW vs SUN

Wyniki CMA wskazują, że zarówno w wariancie bez jak i z RSS stosowanie tiwozanibu wiązałyby się:

- z [REDAKTOWANE] kosztami niż stosowanie pazopanibu ([REDAKTOWANE] z RRS/bez RSS)
- z [REDAKTOWANE] kosztami niż stosowanie sunitynibu ([REDAKTOWANE] z RRS/bez RSS).

Dla porównań TIW vs PAZ oraz TIW vs SUN przeprowadzono oszacowania, w których różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej była równa zero. Oszacowana cena wnioskowanego leku wynosi: [REDAKTOWANE] przy porównaniu z PAZ i [REDAKTOWANE] przy porównaniu z SUN.

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

- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty wymienione poniżej:

- 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 [REDAKTOWANE] Ogranicza to wnioskowanie w zakresie efektywności kosztowej dla tej subpopulacji pacjentów.
- Wnioskodawca przyjął [REDAKTOWANE] ni horyzont czasowy, który [REDAKTOWANE]. Według raportu NICE z 2018 r. [REDAKTOWANE] horyzont czasowy może wydawać się niewystarczający dla uchwycenia różnic w generowanych efektach i kosztach między porównywanymi technologiami [NICE 2018]. Parametr ten był natomiast testowany w ramach analizy wrażliwości.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 754 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie bezpośrednio wykazujące wyższość wnioskowanego leku nad komparatorem, w związku z powyższym w nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 3 lata, z perspektywy NFZ. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie wnioskowaną technologię po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej [REDAKTOR] osób w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono kosztów takie same jak w analizie ekonomicznej.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Fotivda w ramach wnioskowanego programu lekowego, całkowite wydatki płatnika publicznego ponoszone na refundację w populacji docelowej zmniejszą się w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno w trzech latach analizy o:

- [REDAKTOR]
- [REDAKTOR]

Analiza wrażliwości wskazuje, że największy wpływ na spadek wydatków w analizie wnioskodawcy miało testowanie alternatywnych założeń dotyczących liczebności odsetka pacjentów po progresji stosujących kolejne linie leczenia celowanego. Przy uwzględnieniu danych dla tego parametru z badań TIVO-1 i COMPARZ, wydatki płatnika [REDAKTOR]

Największy wpływ na wzrost wydatków w analizie wnioskodawcy miało testowanie alternatywnych założeń dotyczących cen leków (komparatorów). Przy uwzględnieniu cen preparatów na podstawie

danych DGL, wydatki płatnika

Ograniczenia analizy

W związku z brakiem szczegółowych danych epidemiologicznych, oszacowanie liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię medyczną po niepowodzeniu terapii cytokinami zostało przeprowadzone na podstawie , co może wpływać na niepewność przyjętych założeń.

Również udział w rynku poszczególnych terapii przyjęto na podstawie opinii ekspertów, co może odbiegać od realnej sytuacji rynkowej, po objęciu refundacją wnioskowanej technologii medycznej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert ankietowany przez Agencję zgłosił wątpliwości dotyczące kryteriów kwalifikacji. Sugestia dot. usunięcia zapisu: „*stan bezobjawowy po leczeniu zmian przerzutowych do mózgowia*“. Ekspert wskazuje, że „*deficyty neurologiczne po radykalnym (w zakresie OUN) leczeniu nie są niczym niezwykłym a obecność nawet niewielkiego niedowładu odbiera chorym możliwość leczenia*“. Ponadto ekspert wskazał na umożliwienie w programie „*powrotu do leczenia u chorych, którzy przerwali to leczenie z powodów innych niż progresja choroby*.”

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wnioskodawca przedstawił analizę racjonalizacyjną, w związku z wynikami niektórych scenariuszy analizy wpływu na budżet świadczącymi o dodatkowych nakładach finansowych płatnika publicznego. W analizie przedstawiono potencjalne rozwiązania oszczędnościowe, których wdrożenie spowodowałoby uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej wzrostowi kosztów płatnika związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Fotivda (tiwosanib) w I linii leczenia celowanego dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, wykazanych w analizie wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do ocenianej technologii medycznej następujących instytucji:

- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2019;
- European Association of Urology - EAU 2019

- European Society for Medical Oncology - ESMO 2019/2020
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - PTOK 2013
- Polskie Towarzystwo Urologiczne -PTU 2019
- Safe Implementation of Treatments in Stroke - SITS 2019

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 terapie 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.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (National Centre for Pharmacoeconomics 2019, Scottish Medicines Consortium 2018), 1 rekomendację pozytywną warunkową (National Institute for Health and Care Excellence 2018), 1 rekomendację negatywną (Haute Autorité de Santé 2018) oraz 2 opracowania, w których nie przedstawiono jednoznacznego kierunku wnioskowania (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2018 / Gemeinsame Bundesausschuss 2018).

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.

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), w tym w żądnym o PKB *per capita* zbliżonym do Polski. W żadnym kraju nie zastosowano instrumentów dzielenia ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.01.2020r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1261.2019.16.DK, PLR.4600.1262.2019.16.DK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie 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 na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 25/2020 z dnia 23 marca 2020 roku w sprawie oceny leku Fotivda (tiwozanib hydrochloride monohydrate) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2020 z dnia 23 marca 2020 roku w sprawie oceny leku Fotivda (tiwozanib hydrochloride monohydrate) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”
2. Raport nr OT.4331.1.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Fotivda (tiwozanib) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10: C.64)”. Data ukończenia: 13 marca 2020 r.