



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Fotivda

1340 microgram hard capsule x 21

Tivozanib

Терапевтично показание	за лечение от първа линия при възрастни пациенти с авансирал бъбречноклетъчен карцином (renal cell carcinoma, RCC) и при възрастни пациенти, които не са лекувани с инхибитор на VEGFR и mTOR инхибитор след прогресия на заболяването, след едно предходно лечение с цитокини за авансирал RCC
Начало – край на процедурата	18.12.2019 г. – 09.06.2021 г.
Окончателно решение	Отказва включване в Приложение № 1 на ПЛС за домашно лечение на заболявания, заплащани от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) и в Приложение № 2 на ПЛС за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл.5 от Закона за лечебните заведения на ПЛС и заплащане от НЗОК извън стойността на оказаните медицински услуги.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



**Резюме на доклад относно клинична и фармако-икономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт FOTIVDA**

Здравен проблем

Ракът на бъбрека е сред петнадесетте най-често диагностицирани злокачествени заболявания. Бъбречноклетъчният карцином (RCC) е най-често срещаният вид рак на бъбрека – около 85% до 95% от всички случаи. RCC е термин, обхващащ група от злокачествени заболявания, произхождащи от нефроните на бъбреците. Най-често срещаният тип RCC е светлоклетъчният RCC (ccRCC), който съставлява поне 75% от случаите на RCC. Останалите видове RCC са неслетлоклетъчен RCC (nccRCC) - хромофобен RCC (crRCC), който засяга интеркалатните клетки на далечните нефрони, и представлява 10% от всички RCC, и папиларен бъбречноклетъчен карцином (pRCC), който засяга епителните клетки на далечните нефрони, и представлява 5% от всички RCC. Метастазите в белия дроб, черния дроб и костите са често срещани при ccRCC и прогнозата за този тип RCC е по-лоша от тази при pRCC или crRCC.

Пациентите с прогресирал до метастази RCC имат понижено качество на живот, като най-често срещаните симптоми са умора, слабост, безпокойство, задух и раздразнителност, като също така страдат от загуба на тегло, летаргия, треска, нощно потене, дисгеузия, анемия, хиперкалциемия (която може да доведе до объркване и констипация), болка (соматична, вътрешноорганна и невропатична) и венозна тромбоемболия.

Локализиранят RCC (стадий I-III) може да бъде лекуван чрез радикална или частична нефректомия с цел излекуване, унищожаване на злокачествената тъкан с температурна аблация и активно наблюдение. Последната стъпка е важна, тъй като около 30% от пациентите с локализиран RCC развиват метастатичен RCC, вероятно поради вече съществуващи недиагностицирани метастази.

Епидемиологични данни

Данни на GLOBOCAN от 2018 г. посочват, че в световен мащаб има 1 025 730 болни от рак на бъбрека или бъбречното легенче, което се равнява на 2,3% от заболяванията от рак. Всяка година заболяват 403 262 души, което представлява 2,2% от новодиагностицираните случаи на рак при двата пола.

Болестността за 5 години от рак на бъбрека или бъбречното легенче (C64-65) в България е 2 053 през 2018 г., като са заболели 836 (или между 751 и 931). Според GLOBOCAN от рак на бъбрека или бъбречното легенче са починали 395 души (или между 327 и 477 души) през 2018 г.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Според Националния раков регистър през 2015 г. в България има 13 948 мъже и 6 002 жени (или общо 19 500 души), болни от рак на бъбрека и други части на отделителната система (6,9%), но тази статистика включва МКБ-10 кодовете C64 до C68. Конкретно от рак на бъбрека (C64) през 2015 г. са заболели 704 души, от които 454 мъже и 250 жени. От C64 са починали 214 мъже и 116 жени през 2015 г.

Данни за ефикасност

Терапевтичната ефикасност и безопасност на tivozanib са анализирани в четири клинични проучвания.

Клинично проучване Nosov et al. 2012 за оценка на антинеопластичната активност и безопасността на tivozanib при пациенти с авансирал/метастатичен RCC. През периода на цялото проучване ORR (степен на обективен отговор) е 24%. Медианната PFS е значимо по-голяма при пациентите, получаващи tivozanib, в сравнение с получаващите placebo. Общо 49% пациенти в рамото с tivozanib спрямо 21% в рамото с placebo са без прогресия след седмица 12.

Клинично проучване TIVO-1 за оценка на ефикасността и безопасността на tivozanib спрямо sorafenib като начална таргетна терапия при пациенти с метастатичен RCC. Tivozanib удължава PFS (преживяемост без прогресия) в сравнение със sorafenib. ORR според независимия рентгенографски преглед е 33.1% при tivozanib спрямо 23.3% при sorafenib. ORR при tivozanib според оценката на изследователя е 35.4% спрямо 30.7% при sorafenib. Анализът на OS показва тенденция към по-голяма преживяемост в рамото със sorafenib, отколкото в рамото с tivozanib.

Клинично проучване BATON за оценка на връзката на биомаркери в кръвта и тъканни проби с клиничната активност на tivozanib и/или свързаната с лечението токсичност. Медианната PFS в ITT популацията и популацията с ccRCC е 9.7 месеца. Извършен е допълнителен анализ на PFS под формата на индексен анализ и имунохистохимичен анализ на CD68. Индексният анализ оценява ефекта на миелоидните клетки в тумора върху антитуморната активност на tivozanib. При използване на медианната стойност на миелоидния индекс като гранична е установено, че пациенти с висок миелоиден индекс имат медианна PFS 8.3 месеца и пациенти с нисък миелоиден индекс имат медианна PFS 14.7 месеца. Ниският миелоиден индекс е асоцииран със значимо по-голяма PFS.

Клинично проучване TAURUS за сравнение на предпочитанието на пациентите към лечението с tivozanib спрямо sunitinib, както и на безопасността и поносимостта, честотата на модифициране на дозата и качеството на живот (QoL). Не са открити публикувани резултати от проучването.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Данни за безопасност

Най-чести НЛР, свързани с лечението (всички степени): хипертензия (45%), дисфония (22%), хипертензия от степен 3, хипертензия от степен 4, повишена γ -глутамил транспептидаза от степен 3/4, увеличена пикочна киселина от степен 3/4, лимфопения от степен 3/4, хипокалиемия от степен $\frac{3}{4}$. По-чести НЛР при tivozanib са хипертензия и дисфония.

Данни за сравнителни алтернативи

Съгласно локалните насоки за лечение на първа линия авансирал бъбречноклетъчен карцином (Фармакотерапевтичното ръководство по онкология от 29.10.2019 г.) и сходното влияние върху клетъчната ангиогенеза са избрани следните алтернативи, налични в България и включени в позитивен лекарствен списък (ПЛС) към декември, 2019г, които частично или изцяло биха могли да бъдат изместени при въвеждането на здравната технология: sunitinib, pazopanib и sorafenib.

Избраните алтернативи са със сходен механизъм на действие (мултикиназни инхибитори) и с еднакъв начин на приложение (перорално), поради което са предпочетени в настоящия анализ, в съответствие и с проведени оценки в други държави (TLV, NICE).

Фармако-икономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

NICE, SMC препоръчват здравната технология с определени ограничения. Не са открити официално публикувани заключения от други ОЗТ агенции. IQWiG/G-BA и HAS не препоръчват здравната технология. TLV дава положителна оценка.

Приложен анализ

За оценка на стойностната ефективност на FOTIVDA е приложен фармако-икономически анализ разход-ползност. Здравните ползи за пациентите в приложения модел са измерени като спечелени години живот (LYG) и спечелени години, съобразени с качеството (QALY). Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция - Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Времевият хоризонт е до живот – 10 години. Както разходите така и резултатите са дисконтирани с дисконтов коефициент от 3.5%. Използван е модел на Марков. Като сравнителна алтернатива са избрани sunitinib,



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



pazopanib и sorafenib. Резултатите показват, че при първа линия лечение на авансирал RCC, при сравнение със sorafenib и sunitinib терапията с tivozanib е разходно ефективна, което е под прага на благоприятната разходна ефективност. При сравнение с Pazopanib анализът показва, че терапията с tivozanib демонстрира по-висока стойност на придобити здравни ползи при по висок директен разход за пациент. Резултатите не определят терапията с tivozanib като разходно ефективна терапия спрямо pazopanib.

Анализи на подгрупи

Подгрупи не са обект на анализ

Разходи за оценяваната здравна технология

В анализа са включени разходи за терапия с tivozanib и алтернативите. Включени са и разходите за овладяване на НЛР, разходи за диагностика и проследяване на заболяването.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледна точка на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт е 5 години. Очакваният брой пациенти за първата година е 574, а за петата е 586. Анализът на бюджетното въздействие показва, че реимбурсирането на здравната технология ще доведе до спестен разход за НЗОК в петгодишен период, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Fotivda е показан за лечение от първа линия при възрастни пациенти с авансирал бъбречноклетъчен карцином (renal cell carcinoma, RCC) и при възрастни пациенти, които не са лекувани с инхибитор на VEGFR и mTOR инхибитор след прогресия на заболяването, след едно предходно лечение с цитокини за авансирал RCC. Терапията с Fotivda е разходно-ефективна и под прага на благоприятната разходна ефективност. Включването на Fotivda в ПЛС ще доведе до спестен разход.