

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4351.11.2017
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konfliktu Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

Magdalena Konarska - Ipsen Poland Sp. z o.o.

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.^x

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 poz. 1526 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016, poz. 1793 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag w związku z upublicznonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

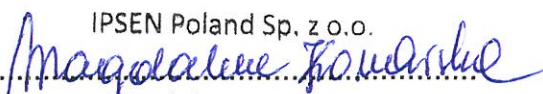
- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:
- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....n/a.....
.....
.....
.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1

IPSEN Poland Sp. z o.o.

Magdalena Konarska
Dyrektor ds. Refundacji i Rozwoju Rynku

⁵ niepotrzebne skreślić



2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 11.1, tabela 34	<p>Dotyczy opinii eksperta (<i>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</i>): „Przeciw finansowaniu kabozantynibu we wnioskowanym wskazaniu, przemawia fakt, że w pełnotekstowej publikacji wyników badania METEOR nie udokumentowano* znamiennego wpływu na czas przeżycia całkowitego, a znamienne wydłużenie 21,4 wobec 16,5 miesiąca zostało przedstawione jedynie w postaci doniesienia zjazdowego.”</p> <p>Można zgodzić się z opinią eksperta, iż na podstawie publikacji wyników badania METEOR z 2015r. przedwczesnym byłoby wnioskowanie o pełnej skuteczności a dalej zasadności finansowania leku Cabometyx. Niemniej jednak należy podkreślić, iż aktualnie zgodnie z EBM, korzystny wpływ kabozantynibu na czas przeżycia całkowitego został już jednoznacznie udokumentowany w publikacji pełnotekstowej z 2016r.: Choueiri i wsp. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 Jul;17(7):917-27.</p> <p>Powyższe potwierdza uwaga analityków AOTMiT w komentarzu pod tabelą 34.</p>
Rozdział 11.1, tabela 34	<p>Dotyczy opinii eksperta (<i>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</i>): „Dodatkowe wątpliwości budzą (...) brak porównania wpływu na jakość życia chorych.”</p> <p>W badaniu METEOR badano i oceniano jakość życia pacjentów leczonych kabozantynibem, przy użyciu kwestionariusza FKSI-19 oraz EQ-5D-5L. Ocena jakości życia jest również przedstawiona w raporcie o leku, dostępnym na stronie European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004163/human_med_002018.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.</p>
Rozdział 11.1, tabela 34	<p>Dotyczy opinii eksperta (<i>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</i>): „Wyniki leczenia aksytynibem [badanie AXIS] są – porównaniu pośrednim – podobne do uzyskanych przy zastosowaniu kabozantynibu.”</p> <p>Biorąc pod uwagę wszelkie ograniczenia porównań pośrednich, w analizie wnioskodawcy wykazano, iż wyniki leczenia kabozantynibem były istotnie statystycznie lepsze w porównaniu do aksytynibu w zakresie następujących punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie bez progresji (HR=0,54 (95%CI: 0,33; 0,85)) • Odsetka pacjentów ze stabilną chorobą (OR=2,28 (95%CI:1,18; 4,47)) • Odsetka pacjentów z progresją choroby (OR=0,38 (95%CI:0,18; 0,82)) <p>Należy również podkreślić, że kabozantynib, w przeciwieństwie do aksytynibu, ma udowodniony w badaniu klinicznym znamienny wpływ na czas przeżycia całkowitego (OS), a porównanie pośrednie, mimo braku osiągnięcia poziomu istotności statystycznej, wskazuje, że kabozantynib jest</p>

	lekiem skuteczniej wydłużającym przeżycie w porównaniu do aksytynibu (HR=0,65 (95%CI: 0,41; 1,04))
Rozdział 11.1, tabela 34	<p>Dotyczy opinii eksperta (Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej): „Wytyczne postępowania wskazują wykorzystanie(...) immunoterapii niwolumabem, który również porównano z Ewerolimusem w ramach badania III fazy i stwierdzono znamienne dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego przy znacznie lepszej tolerancji niwolumabu.”</p> <p>Zwracamy uwagę na fakt, iż w zidentyfikowanych wytycznych klinicznych nie odnaleziono informacji, że niwolumab jest lekiem preferowanym w stosunku do kabozantynibu. W najbardziej aktualnym uzupełnieniu wytycznych ESMO dotyczących leczenia raka nerki, w przypadku dostępności kabozantynibu i niwolumabu, oba leki rekomendowane są na równi (cyt.: <i>Nivolumab and cabozantinib are both available: either drug is recommended.</i> - http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Renal-Cell-Carcinoma/eUpdate-Renal-Cell-Carcinoma-Treatment-Recommendations).</p> <p>Należy podkreślić, że w ramach badania III fazy porównującego niwolumab z ewerolimusem (badanie CheckMate 025) nie stwierdzono znamienne dłuższego czasu przeżycia bez progresji w grupie pacjentów otrzymujących niwolumab HR=0,88 (95%CI: 0,75; 1,03) a mediany czasu przeżycia bez progresji wyniosły odpowiednio 4,6 i 4,4 miesiące.</p> <p>Warto również podkreślić, że mediana czasu przeżycia bez progresji dla kabozantynibu była w badaniu klinicznym III fazy o blisko 3 miesiące dłuższa od mediany czasu przeżycia bez progresji dla nivolumabu i wynosiła 7,4 miesiąca (HR=0,58 (95%CI: 0,45; 0,75))</p> <p>Zgodnie z analizą wnioskodawcy, na mocy porównania pośredniego wyniki leczenia kabozantynibem były istotnie statystycznie lepsze w porównaniu z niwolumabem również w zakresie następujących punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetka pacjentów ze stabilną chorobą (OR=2,74 (95%CI: 1,80; 4,18)) • Odsetka pacjentów z progresją choroby (OR=0,28 (95%CI: 0,17; 0,46)) <p>Wyniki te mają szczególne znaczenie w kontekście ograniczeń zwykle obecnych w zapisach programów lekowych, w których leczenie kontynuuje się do czasu wystąpienia progresji choroby.</p>

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

--	--

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

IPSEN Poland Sp. z o.o.

 Magdalena Konarska
 Dyrektor ds. Refundacji i Rozwoju Rynku

