

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.1.2020
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Fotivda (tiwozanib) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać 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:

..... Beata Wójtowicz.....

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

Produktu leczniczego **Fotivda (tiwozanib)** we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „**Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)**”

Czego dotyczy DKI⁴:

Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości

dotyczącego:

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

Złożenie uwag w związku z upubliczonym 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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), tj.:

pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym 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 spożywcym specjalnego

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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

przeznaczenia żywniowego, wyrobów medycznych;

- ☐ pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywniowego, wyrobów medycznych;
- ☐ posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywniowego, wyrobów medycznych.
- ☐ prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiązą 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.

.....

.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....19.03.2020 Wojtkowi Beste

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie 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).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....19.03.2020 Wojtkowi Beste

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 4.1.1., Tabela 17, str. 25.	<p><u>Uwaga AOTMiT:</u> Dotyczy kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, parametr Populacja: „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”.</p> <p><u>Odpowiedź:</u> Zgodnie z kryteriami włączenia przedstawionymi w rozdziale 2.4 Analizy klinicznej, uwzględniano badania, w których uczestniczyli 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 w ramach I lini terapii celowanej.</p>
Rozdział 4.1.3.2, str. 31 i 32.	<p><u>Uwaga AOTMiT:</u> Dotyczy następującego ograniczenia badania TIVO-1 zidentyfikowanych przez Analityków Agencji: „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.”</p> <p><u>Odpowiedź:</u> W badaniu TIVO-1 pacjenci nie przyjmowali wyższych dawek TIW niż wskazane we wniosku, ponieważ zastosowane w badaniu dawki stanowią ekwiwalent zalecanej w ChPL Fotivda® dawki dobowej 1,34 mg (1,5 mg chlorowodorku tiwozanibu odpowiada 1,34 mg tiwozanibu).</p> <p><u>Źródła:</u> 1. ChPL Fotivda® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fotivda-epar-product-information_pl.pdf 2. EMA. Assessment Report Fotivda®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fotivda-epar-public-assessment-report_en.pdf</p>
Rozdział 4.3, str. 41.	<p><u>Uwaga AOTMiT:</u> Dotyczy ograniczeń analizy klinicznej (AKL): „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</p>

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”.

Odpowiedź:

W sytuacji braku badań pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa tiwozanibu względem sunitynibu oraz pazopanibu we wnioskowanym wskazaniu, wykorzystano wszystkie najlepsze i najbardziej wiarygodne dostępne źródła informacji odnośnie relacji efektywności klinicznej tych leków tj. przeprowadzono porównania pośrednie w formie NMA oraz MAIC. Należy podkreślić, że metoda MAIC została zalecona przez Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*; NICE), jako jedna z najodpowiedniejszych metod porównania efektywności klinicznej tiwozanibu, sunitynibu i pazopanibu. Została również zastosowana w dokumentacji refundacyjnej złożonej do Szkockiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. *Scottish Medicines Consortium*; SMC).

Źródła:

- [1] NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Tivozanib for treating renal cell carcinoma [ID591]. Committee papers. 2017.
 [2] Scottish Medicines Consortium. Tivozanib 890 micrograms and 1,340 micrograms hard capsules, (Fotivda®). 8 June 2018.

Rozdział 5.3.2, str. 54,

Uwaga AOTMiT:

Dotyczy 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.”

Odpowiedź: W sytuacji braku długookresowych danych z badań klinicznych standardowym sposobem postępowania jest ekstrapolowanie danych dotyczących skuteczności klinicznej na podstawie dostępnych danych o krótszym okresie obserwacji.

Rozdział 5.1, 5.1.1., str. 42
 Rozdział 5.3.1. oraz Rozdział 5.4, str. 55.

Uwaga AOTMiT:

„Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej dla grupy pacjentów po jednej wcześniejszej terapii z zastosowaniem cytokiny (...) nie wykonywano analizy w podgrupach”.

Odpowiedź:

- W analizach nie pominięto grupy pacjentów po jednej wcześniejszej terapii z zastosowaniem cytokin, ale przyjęto założenie, że skoro wyniki zdrowotne z badania TIVO-1 uzyskane dla chorych wcześniej nieleczonych odzwierciedlają również wyniki zdrowotne dla populacji chorych wcześniej leczonych cytokinami, to należy uznać, że wyniki analizy ekonomicznej w tej grupie chorych będą takie same jak wyniki w grupie chorych wcześniej nieleczonych (por. tabela poniżej).

Punkt końcowy	Grupa badania	Tiwozanib	Sorafenib
Mediana PFS	Wszyscy pacjenci	11,9 mies. (95% CI: 9,3 – 14,7)	9,1 mies. (95% CI: 7,3 – 9,5)
	Nieleczeni	12,7 mies. (95% CI: 9,1 – 15,0)	9,1 mies. (95% CI: 7,3 – 10,8)
	Leczeni systemowo	11,9 mies. (95% CI: 8,0 – 16,6)	9,1 mies. (95% CI: 7,2 – 11,1)

HR dla PFS	Wszyscy pacjenci	0,797 (95% CI: 0,639 - 0,993)
	Nieleczeni	0,756 (95% CI: 0,580 - 0,985)
	Leczeni systemowo	0,877 (95% CI: 0,587 - 1,309)

- Dodatkowo, zgodnie z protokołem badania klinicznego TIVO-1 skuteczność tiwozanibu została wykazana w przeważająco naiwnej populacji (70% pacjentów stanowili chorzy, którzy nie byli poddawani wcześniej systemowemu leczeniu), co powinno stanowić ocenę zasadności ekonomicznej refundacji tiwozanibu. Pozostałe 30% to chorzy, którzy mogli otrzymać jedną lub kilka terapii systemowych: zarówno immunoterapię, chemioterapię lub terapię hormonalną.
- Ponadto, według opinii ekspertów klinicznych stosowanie cytokin przed rozpoczęciem terapii celowanej nie jest obecnie często praktykowane w Polsce i w Europie (obecnie około 5% wszystkich chorych zgodnie z opinią eksperta klinicznego), co stanowi dodatkowy argument wspierający przyjęte założenie. Co więcej również ekspert ankietowany przez Agencję nie uwzględnił sorafenibu wśród aktualnie stosowanych technologii medycznych we wnioskowanym wskazaniu.

Mając na uwadze powyższe, w modelowaniu uwzględniono dane dotyczące chorych nieleczonych z badania TIVO-1, zmniejszając złożoność modelu (niektóre komparatory nie mogą być stosowane w grupie chorych leczonych wcześniej cytokinami) przy braku jakiegokolwiek wpływu na wyniki i wnioski z analizy ekonomicznej.

Przy bardzo zbliżonych wynikach zdrowotnych w grupach chorych wcześniej leczonych cytokinami i chorych wcześniej nieleczonych nie zidentyfikowano podstawy do przeprowadzania osobnych analiz w każdej grupie chorych – wyniki takich analiz będą bardzo zbliżone, jeżeli nie identyczne.

* 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

* 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

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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

* 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.