

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4331.30.2019
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10: C.91.1)” u pacjentów z del17p lub/i mutacją mTP53

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 AOTMiT<sup>2</sup>.

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

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

Marek Dudziński

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

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10: C.91.1)” u pacjentów z del17p lub/i mutacją mTP53

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

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

<sup>1</sup> 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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 11510 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

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 pożyciu<sup>5</sup>:

**nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.),

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 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 wiążą 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.

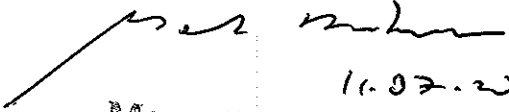
Udział w spotkaniu doradczym firmy AbbVie

Wykłady na sesjach sponsorowanych firmy AbbVie

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

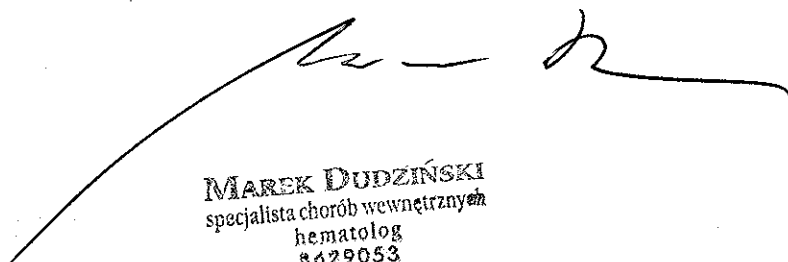
<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić.

  
11.07.2019  
MAREK DUDZIŃSKI  
specjalista chorób wewnętrznych  
hematolog  
3629053

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

11.07.2019



MAREK DUDZIŃSKI  
specjalista chorób wewnętrznych  
hematolog  
8629053

## 1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 8, str. 53, Uwagi ekspertów do zapisów programu lekowego	<p>Od blisko 20 lat zajmuję się leczeniem pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), obecnie jako p.o. kierownika Kliniki Hematologii KSW nr 1 w Rzeszowie. W ostatnich latach na świecie dokonał się ogromny postęp dzięki wprowadzeniu do leczenia (obecnie od 1-linii) nowych leków celowanych – przede wszystkim ibrutinibu i wenetoklaksu. Z uwagą śledzę starania o poszerzenie refundacji tych niezwykle cennych leków w Polsce, co uczyniłoby je dostępnymi dla szerszej populacji moich pacjentów. Stąd pragnę odnieść się do wątpliwości zgłoszonych przez dr n. med. Ryszarda Wicharego z Oddziału Hematologii i Transplantologii Szpiku SPSKM SUM w Katowicach dotyczących 24-miesięcznego okresu podawania wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem.</p> <p>Stosowanie wenetoklaksu przez określony (24 mies.) czas wynika z unikalnego mechanizmu działania leku, który prowadzi do głębokiej odpowiedzi tj. stanu eradykacji minimalnej choroby resztkowej (uMRD) u przeważającego odsetka pacjentów z oporną/nawrotową PBL (niemożliwej do osiągnięcia dotychczas stosowanymi metodami chemioimmunoterapii) we wszystkich podgrupach chorych, także z zaburzeniami w zakresie genu TP53 (delecja i/lub mutacja) oraz z wczesnym nawrotem po chemioimmunoterapii.</p> <p>W badaniach z zastosowaniem chemioimmunoterapii wykazano, że chorzy u których osiągnięto uMRD mieli długie czasy wolne od progresji i całkowite przeżycia (Thompson M JAMA Oncol. 2018). Stąd koncepcja określonego czasowo stosowania wenetoklaksu (stosowana już u wybranych chorych już w badaniach 2-giej fazy) którą zweryfikowano pozytywnie prospektywnym, randomizowanym badaniem III fazy MURANO. W badaniu u pacjentów z oporną/nawrotową PBL porównano skuteczność wenetoklaksu stosowanego przez 24 miesiące w skojarzeniu z rytuksymabem (VenR) z bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem (BR). Leczenie VenR pozwoliło na uzyskanie eradykacji minimalnej choroby resztkowej w krwi obwodowej u 64,2% pacjentów vs 13,3% w ramieniu kontrolnym i co za tym idzie 3-letnie PFS 71,4% w grupie VenR vs 15,2% w grupie kontrolnej (Seymour JF, ASH 2018). Po odstawieniu wenetoklaksu po rocznej obserwacji <u>87,4% pacjentów w grupie VenR pozostawało bez progresji choroby mimo, że pozostawali bez leczenia. Jak się wydaje na podstawie obserwacji seryjnych oznaczeń MRD dłuższe stosowanie leku nie prowadzi do zwiększenia odsetka pacjentów z głęboką odpowiedzią</u> (Kater A, ASH 2018). Badanie MURANO udowodniło więc, że koncepcja określonego czasu stosowania leku jest skuteczna i bezpieczna, zapewniając nieosiągalne dla chemioimmunoterapii czasy wolne od progresji we wszystkich grupach chorych z oporną/nawrotową PBL. Znalazło to potwierdzenie w rejestracji EMA i FDA w tym wskazaniu.</p> <p>Stosowanie leku przez ograniczony <u>niesie istotne korzyści dla pacjenta i systemu</u>. Pozwala na ograniczenie działań niepożądanych (także off-target), które mogą się kumulować w przypadku stosowania leku bezterminowo. Może poprawiać jakość życia chorych, którzy nie muszą stosować leku przewlekłe pozostając w remisji choroby. Perspektywa leczenia określonego czasowo może poprawiać <i>compliance</i>. Wreszcie niesie istotne korzyści farmakoekonomiczne ograniczając czas refundacji leku ze środków publicznych.</p> <p>Nie ma (i prawdopodobnie nie będzie) badania 3-ciej fazy porównującego stosowanie VenR ograniczone w czasie z podawaniem wenetoklaksu bezterminowo, ale warto zaznaczyć, że <u>stosowanie leku bezterminowo w badaniach 2-giej fazy nie zabezpiecza przed progresją choroby u części chorych</u>, co wynika prawdopodobnie z selekcji klonalnej i rozwoju mutacji opornych na lek.</p> <p>Trafność koncepcji określonego czasowo stosowania wenetoklaksu potwierdzają także wczesne wyniki badania CLL14, gdzie u pacjentów w 1 linii leczenia stosowano wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem przez 12 miesięcy (2x krócej niż w badaniu MURANO), uzyskując nieosiągalne do tej pory odsetki pacjentów z uMRD i lepsze PFS niż</p>

	w ramieniu kontrolnym (chlorambucil w skojarzeniu z obinutuzumabem). (Fisher K, NEJM 2019)
--	--

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

## 2. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

### 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

\* 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

<sup>6</sup> 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 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

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

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

11.02.2018

p.o. KIEPOWNIKA  
Kliniki Hematologii

  
lek.med. Marek Dudziński