

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.71.2022
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Jakavi (ruksolitynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na czerwienicę prawdziwą (ICD 10: D45)”

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 albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

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:

Sebastian Bojków

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

Wniosek o objęcie refundacją leku Jakavi (ruksolitynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na czerwienicę prawdziwą (ICD 10: D45)”

Czego dotyczy DKI⁴:

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

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 2022 r., poz. 463 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 2022, poz. 2561)

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 2022, poz. 2561)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

- 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 pożyciu~~⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561),

- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561), 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.

Dyrektor ds. Refundacji i Polityki Cenowej – Novartis Poland sp. z o.o.

.....

.....

.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

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

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.1.1.3 (str. 10)	<p>W analizie weryfikacyjnej, w rozdziale dotyczącym wcześniejszych ocen wnioskowanej technologii błędnie wskazano, że ruksolitynib (Jakavi®) był przedmiotem oceny Agencji w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) we wskazaniu czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45). Oceniany wniosek dotyczył mielofibrozy po czerwienicy prawdziwej (ang. <i>post-polycythemia vera myelofibrosis</i>, post-PV MF), co podkreślano także w przedłożonej Analizie Problemu Decyzyjnego (rozdział 3.2.3, Tab. 14). Należy ponownie zaznaczyć, że do tej pory Agencja nie oceniała wniosku dotyczącego stosowania ruksolitynibu (Jakavi®) w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów.</p> <p>Mielofibroza jest odrębną jednostką chorobową, która może rozwijać się jako choroba pierwotna lub może wystąpić wtórnie u osób chorujących na czerwienicę prawdziwą (jak w ocenianym wniosku RDTL) i nadpłytkowość samoistną. Potwierdzeniem faktu, że oceniany wniosek nie dotyczy czerwienicy prawdziwej, a mielofibrozy, są przedstawione we wniosku dowody kliniczne (badanie Gupta 2019 i Stübig 2014) dotyczące zastosowania ruksolitynibu w połączeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi u pacjentów z mielofibrozą (ang. <i>myelofibrosis</i>, MF), w tym u pacjentów ze zwłóknieniem szpiku po czerwienicy prawdziwej (post-PV MF). Również w opublikowanej opinii AOTMiT (Opinia nr 167/2020) wyraźnie wskazano, że badanie Gupta 2019 dotyczy pacjentów z mielofibrozą (MF), w tym pacjentów ze zwłóknieniem szpiku po czerwienicy prawdziwej (post-PV MF). Podobnie badanie Stübig 2014, w którym oceniano skuteczność ruksolitynibu jako leczenia pomostowego do allo-HCT u pacjentów z mielofibrozą, w tym u pacjentów z post-PV MF.</p>
Rozdział 3.6 (str. 22, 23), rozdział 4.3 (str. 52), rozdział 5.3 (Tab. 46, str. 61, 62, 63), rozdział 6.3 (tab. 50, str. 68), rozdział 6.4 (str. 70)	<p>Niespójności dotyczące zakresu substancji czynnych, ujętych w poszczególnych analizach w ramach najlepszej dostępnej terapii (ang. <i>best available therapy</i>, BAT), zostały umówione na etapie uzupełnień złożonych ws. wymagań minimalnych. W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych dla ruxolitynibu nie odnaleziono badań spełniających predefiniowane kryteria kwalifikacji do opracowania, w których porównywano by ruxolitynib z pojedynczymi substancjami czynnymi, które są refundowane w leczeniu czerwienicy prawdziwej w Polsce.</p> <p>W analizie klinicznej jako BAT określono substancje czynne stosowane w randomizowanych badaniach klinicznych zakwalifikowanych do opracowania, tj. w badaniu RESPONSE oraz RESPONSE-2. W obu włączonych badaniach w ramach BAT pacjenci stosowali hydroksymocznik, IFN/PEG-IFN, pipobroman, anagrelid, lenalidomid oraz pomalidomid. W ramach analizy klinicznej nie uwzględniono części refundowanych substancji czynnych wskazanych w AWA, tj. etopozyd, dakarbazyna, melfalan i busulfan, ponieważ nie odnaleziono badań spełniających predefiniowane kryteria kwalifikacji</p>

	<p>do opracowania, w których porównywano by ruxolitynib z wymienionymi powyżej pojedynczymi substancjami czynnymi. Charakterystykę BAT, na potrzeby AE i AWB, przygotowano w oparciu o ankietę przeprowadzoną wśród ekspertów klinicznych tak, aby opracować najlepiej dopasowaną charakterystykę komparatora pod kątem możliwości finansowania oraz wskazań w wytycznych klinicznych, ale także aktualnej praktyki klinicznej w Polsce. Treść ankiety w tym zakresie (pyt. 5, Ankieta 2021) została przygotowana w oparciu o wyniki z hiszpańskiego rejestru GEMFIN, w którym analizowano leczenie pacjentów z PV. Z ankiety (zamieszczonej również w AE i AWB, odpowiednio str. 23 i str. 19) wynika, że najczęściej stosowany w Polsce w populacji docelowej jest hydroksymocznik, interferon oraz anagrelid, a stosunkowo dużo pacjentów nie kwalifikuje się do terapii cytoredukcyjnej. Stosowanie busulfanu oraz fosforu P32 dotyczy znikomego odsetka pacjentów. Potwierdzeniem wspomnianych wyników ankiety są przytoczone w AWA dane NFZ (Tab.8), zgodnie z którymi wśród substancji czynnych zrefundowanych w leczeniu PV w latach 2018 – 2022 w Polsce, nie została wymieniona dakarbazyna ani melfalan. Co więcej, w 2022 roku etopozyd nie został zrefundowany u żadnego pacjenta z PV, a busulfan stosowało 2 chorych, co stanowi jedynie 0,23% pacjentów, u których w 2022 roku zrefundowano leczenie PV. Na przestrzeni lat 2018 – 2022 etopozyd zrefundowano jedynie u 3 pacjentów (0,06%), a busulfan u 8 pacjentów (0,17%). W związku z powyższym, wymienione w AWA jako potencjalne komparatory substancje czynne (etopozyd, dakarbazyna, melfalan i busulfan), pomimo tego, że są obecnie refundowane w leczeniu PV w Polsce, nie stanowią powszechnej praktyki klinicznej, na co wskazują surowe dane refundacyjne NFZ oraz opinie ekspertów klinicznych. Według danych NFZ (czego potwierdzeniem są również wyniki ankiety wśród ekspertów) do najczęściej refundowanych substancji czynnych, zarówno w 2022 roku, jak i na przestrzeni lat 2018 – 2022, należał hydroksymocznik (odpowiednio u 61,98% i 63,61% pacjentów) i pegylowany interferon alfa (odpowiednio u 26,50% i 15,67% pacjentów). Anagrelid zrefundowano u 11,29% pacjentów w 2022 roku i 15,63% pacjentów na przestrzeni lat 2018 – 2022. Wyniki ankiety wśród ekspertów oraz dane refundacyjne NFZ dotyczące aktualnej praktyki klinicznej oraz możliwości finansowania leczenia PV w Polsce potwierdzają zatem zasadność zaprezentowanej definicji BAT w analizach uwzględniających koszty komparatora (AE i AWB). Co więcej te najczęściej stosowane substancje czynne (hydroksymocznik, pegylowany interferon alfa oraz anagrelid) są uwzględnione jako komparator w analizie klinicznej.</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2 (str. 30), rozdział 4.3 (str. 52)</p>	<p>W badaniach zakwalifikowanych do opracowania, tj. RESPONSE i RESPONSE-2, najczęściej stosowanymi metodami leczenia w ramach najlepszej dostępnej terapii (ang. <i>best available therapy</i>, BAT) był hydroksymocznik (ang. <i>hydroxyurea</i>, HU). Należy podkreślić, że w obydwu badaniach kryterium kwalifikacji stanowiła oporność lub nietolerancja leczenia HU. Pomimo spełnienia tego kryterium, wielu</p>

	<p>pacjentów nadal było leczonych hydroksymocznikiem - 59% w badaniu RESPONSE i 49% w badaniu RESPONSE-2 co, jak podkreślono w badaniach, jest zgodne z aktualną praktyką kliniczną oraz międzynarodowymi zaleceniami. W ramach BAT pacjenci stosowali HU tak, jak w rutynowej praktyce klinicznej, pod warunkiem podawania go w tolerowanej przez pacjenta dawce oraz, jeśli zdaniem badacza, pacjent mógł odnieść korzyści z leczenia.</p> <p>Na stosowanie HU w rutynowej praktyce klinicznej wskazują także dane NFZ zaprezentowane w AWA (Tab. 8), gdzie w latach 2018 – 2022, w leczeniu pacjentów z czerwienicą prawdziwą, finansowany ze środków publicznych hydroksymocznik był najczęściej stosowaną substancją czynną – w 2022 roku stosowało go 61,98%, a w latach 2018 – 2022 stosowało go 63,61% pacjentów, u których zrefundowano leczenie PV. Potwierdzeniem danych zaprezentowanych przez NFZ są wyniki ankiety (zamieszczonej również w AE i AWB, odpowiednio str. 23 i str. 19), z których wynika, że najczęściej stosowany w Polsce w populacji docelowej jest hydroksymocznik.</p> <p>W związku z powyższym ograniczona liczba opcji terapeutycznych dla pacjentów, u których wystąpiła oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem (HU) oraz ryzyko występowania niedopuszczalnych działań niepożądanych podczas stosowania alternatywnych opcji leczenia skutkuje tym, że duży odsetek pacjentów nadal otrzymuje terapię z wykorzystaniem HU, pomimo niewystarczającej odpowiedzi na to leczenie lub występowania skutków ubocznych.</p>
<p>Rozdział 5.3 (Tab. 46, str. 62)</p>	<p>Komentarz do perspektywy analizy opisano w Rozdz. 2.2. AE (str. 8) oraz w ramach odpowiedzi na uwagi dot. minimalnych wymagań. W toku analizy kosztowej, stanowiącej element przygotowania analizy ekonomicznej, nie odnotowano kosztów różnicujących perspektywę wspólną od perspektywy płatnika i biorąc to pod uwagę nie dostosowywano modelu pod kątem analizy z perspektywy wspólnej. Komentarz w tej kwestii zamieszczono w opisie perspektywy analizy znajdujący się w dokumencie analizy ekonomicznej (Rozdz. 2.2). Zastosowanie w modelu jedynie perspektywy płatnika, po uprzedniej analizie i wynikających z niej wnioskach o nieznaczających lub braku różnic w kosztach z perspektywy wspólnej, było już praktykowane w innych wnioskach refundacyjnych dotyczących leków refundowanych w ramach PL i nie spotykały się one z negatywnymi opiniami Analityków Agencji (np. AOTMiT 114/2022, AOTMiT 115/2022).</p>
<p>Rozdział 5.3 (Tab. 46, str. 63)</p>	<p>Rzeczywiście w modelu ekonomicznym pojawił się błąd techniczny polegający na błędnym zaciąganiu wartości progu efektywności kosztowej (zamiast z głównej zakładki, gdzie określono obowiązujący próg, model pobiera wartość z zakładki „Sensitivity Analysis Filter”, która nie aktualizuje się względem wpisanego na zakładce głównej progu). Należy jednak zaznaczyć, że wygenerowane wyniki analizy probabilistycznej odnosiły się do niższej wartości progu efektywności, można je zatem uznać za konserwatywne, a rzeczywiste wyniki analizy będą lepsze niż obecnie zaprezentowane.</p>

Rozdział 6.3 (Tab. 50, str. 68), rozdz. 6.3.1., rozdz. 6.4.	Oczywiście, oszacowanie populacji docelowej oparte na liczebności populacji leczonej ruxolitynibem w ramach innego PL, jest pewnym ograniczeniem analizy wpływu na budżet. Niemniej jednak, mając na uwadze duże ryzyko błędu w oszacowaniu populacji docelowej na podstawie wskaźników epidemiologicznych, zdecydowano się uwzględnić opinie ekspertów klinicznych doświadczonych w codziennej praktyce leczenia PV. Dane epidemiologiczne wskazywały na znaczne rozbieżności w odsetkach dotyczących chorobowości i zapadalności na czerwienicę prawdziwą (Tab.3, Tab.4 w AE) oraz w odsetkach chorych z opornością lub nietolerancją hydroksymocznika w populacji pacjentów z czerwienicą prawdziwą (wyniki w zakresie ok. 10-40%, Tab. 5 w AE). Ekspersi kliniczni z kolei swoją opinię opierali na doświadczeniu uruchomienia PL dla RUX w mielofibrozie, a ponieważ choroby te są do siebie bardzo podobne i eksperci na bieżąco obserwowali włączanie pacjentów do PL mielofibrozy, wiedzieli już jak prawdopodobnie będzie to wyglądało dla uruchomienia PL w PV. Doświadczenie to połączyli z doświadczeniem leczenia PV w ramach najlepszej dostępnej terapii. Na podstawie ich opinii dokonano wówczas oszacowania populacji docelowej dla PL w PV.
--	--

* 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 2022 r., poz. 463 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.