

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.423.1.13.2023
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту 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 Konflikту 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.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту 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: Dariusz Wołowicz

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej OT.423.1.13.2023 Imbruvica
- Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu _____

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 2021 r., poz. 523)

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 2021 r., poz. 1285 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

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:

x **nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)*,

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 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.

Nie dotyczy

.....
.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKl

.....9.07.2023.....Dariusz Wołowiec

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKl 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 DKl

.....9.07.2023 Dariusz Wołowiec

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Uwaga ogólna	<p>Schemat ibrutynib+wenetoklaks jako pierwszy schemat wykorzystuje możliwość zastosowania inhibitora kinazy Burtona w ograniczonym czasie leczenia. Jak wynika z analizy dostępnego piśmiennictwa, skojarzenie dwóch leków posiadających odmienne i uzupełniające się mechanizmy działania powoduje wysoką skuteczność leczenia.</p> <p>Istotną zaletą tego schematu jest to, że oba leki są podawane doustnie. Jest to korzystne zarówno dla pacjentów jak i systemu, gdyż znacznie ogranicza konieczność hospitalizacji.</p> <p>Skuteczność przedmiotowego schematu jest wysoka również u chorych z niekorzystnymi cytogenetyczno-molekularnymi czynnikami ryzyka i u pacjentów starszych, obciążonych istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi. Jednocześnie zgodnie z przesłaną wcześniej przeze mnie opinią uważam, że po objęciu refundacją omawianego schematu można przyjąć, że odsetek pacjentów stosujących inhibitory BTKi w monoterapii się nie zmieni (terapia preferowana u pacjentów z genetyczno-molekularnymi czynnikami ryzyka i obowiązkowa u chorych z aberracjami TP53).</p> <p>Co ważne, w przypadku stosowania tej terapii częściej obserwowana jest eradykacja mierzalnej choroby resztkowej (uMRD), jak również zmniejsza się ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS) i eliminuje się ryzyko reakcji wywołanych przez dożylnie podanie przeciwciała antyCD20, co również zmniejsza konieczność hospitalizacji i zmniejsza liczbę niezbędnych ambulatoryjnych wizyt lekarskich (badanie GLOW i CAPTIVATE)</p> <p>Refundacja terapii z pewnością zaspokoi potrzebę kliniczną, jaką jest dostępność leczenia celowanego u pacjentów młodszych, nieobciążonych istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi i bez cytogenetyczno-molekularnych czynników ryzyka. W chwili obecnej tacy pacjenci mogą otrzymywać tylko chemioimmunoterapię, która jest mniej skuteczna i bardziej toksyczna od doustnych leków celowanych (inhibitory kinazy Brutona i inhibitory BCL2), i nie jest już zalecana przez żadne z uznanych międzynarodowych gremiów eksperckich.</p>
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	<p>W raporcie Agencji nie uwzględniono najnowszych (z 2023r.) wytycznych niemieckich (German Onkopedia Guidelines 2023) i francuskich (French Innovative leukemia Organisation 2023) W obu tych dokumentach skojarzenie ibrutynibu z wenetoklaksem należy do schematów zalecanych w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej</p> <p>W niemieckich wytycznych schemat ibrutynib+wenetoklaks zalecany jest dla całej populacji pacjentów niezależnie od występowania czynników genetycznych takich jak delecja 17p, mutacjaTP53 czy mutacja IGHV.</p>

	<p>We francuskich wytycznych omawiany schemat również zalecany jest u większości wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL w grupie bez mutacji TP53 niezależnie od stanu zmutowania IGHV.</p> <p>Źródło: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@_@_guideline/html/index.html https://www.filo-leukemia.org/news/traitements/llc-les-recommandations-du-filo/</p>
<p>3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</p>	<p>W ocenie analityków Agencji wskazano, że jako technologie alternatywne dla schematu ibrutynib z wenetoklaksem powinno się przyjąć również schematy chlorambucylu z rytuksymabem (ChI-R) i wysokodawkowany metyloprednizolon z rytuksymabem (HDMP+R), jak i monoterapię inhibitorami BTKi. Warto zaznaczyć, że terapie CHI-R i HDMP+R są obecnie stosowane tylko w wyjątkowych sytuacjach klinicznych i zostały wyparte przez nowe terapie (leczenie celowane) lub skuteczniejsze schematy chemioimmunoterapii. Technologie obecnie stosowane w praktyce zostały przedstawione w moim stanowisku eksperckim, przesłanym do Agencji.</p> <p>W mojej ocenie najczęściej obecnie stosowane technologie to fludarabina-cyklofosamid-rytuksymab (FCR), bendamustyna-rytuksymab (BR), wenetoklaks-obinutuzumab (Wen+O), chlorambucyl-obinutuzumab (ChI+O), akalabrutynib i ibrutynib w monoterapii i to te terapie stanowią alternatywę dla omawianego schematu.</p> <p>Ponadto biorąc pod uwagę wyniki badania CLL11 schemat ChI+R wykazuje mniejszą skuteczność niż schemat ChI+O. W związku z czym należy przyjąć, że terapia ibrutynib+wenetoklaks charakteryzuje się wyższą skutecznością również w porównaniu do ChI+R.</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

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

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.)

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.