

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:

Numer:	AOTM-RK-4351-2/2014
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej”.

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych, 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 AOTM po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTM².

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

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

Lech Martyna

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

Wniosek o objęcie refundacją leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej”.

Czego dotyczy DKI:

- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości – członka Rady Przejrzystości w dniu,
- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: ...
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości eksperta z dziedziny medycyny, której dotyczą omawiane na posiedzeniu wnioski lub informacje w dniu,
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości innej osoby zaproszonej przez przewodniczącego Rady, w dniu,
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości osoby przygotowującej opinie w trakcie procesu analitycznego, dotyczące prowadzonych przez Agencję ocen technologii medycznych lub świadczeń opieki zdrowotnej, 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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 9 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

■ Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej,

┌ Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu.

UWAGA!

Część A należy wypełnić w przypadku występowania konfliktu interesów.

Część B należy wypełnić w przypadku braku konfliktu interesów.

Część A

Oświadczam, że ja, ~~mój małżonek/moja małżonka, mój zstępny lub wstępny w linii prostej, osoba, z którą/osoby, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁴~~, wykonuję/ją zajęcia zarobkowe na podstawie

Stosunku pracy ■

Umowy o świadczenie usług zarządczych □

Umowy zlecenia □

Umowy o dzieło □

Innej umowy o podobnym charakterze □

na rzecz podmiotów określonych w art. 31s ust. 8 pkt 1-3 (cytowany poniżej)

„8.Członkowie Rady Przejrzystości, ich małżonkowie, zstępni i wstępni w linii prostej oraz osoby, z którymi członkowie Rady Przejrzystości pozostają we wspólnym pożyciu, nie mogą:

1) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

2) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

3) być członkami organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;”

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.

Ja, Lech Martyna, niniejszym oświadczam, iż na podstawie udzielonego pełnomocnictwa reprezentuję firmę Novartis Poland Sp. z o.o., która jest podmiotem odpowiedzialnym dla leku Jakavi (ruksolitynib). Równocześnie na podstawie umowy o pracę wykonuję zajęcie zarobkowe dla firmy Novartis Poland Sp. z o.o., która na mocy umowy z podmiotem odpowiedzialnym Novartis Europharm Limited zajmuje się dystrybucją leku Jakavi (ruksolitynib).

⁴ niepotrzebne skreślić

Oświadczam, że ani ja ani żaden z członków mojej rodziny, nie posiadamy żadnych związków z członkami Rady Przejrzystości, ani z osobami, którym zlecono przygotowanie ekspertyz i innych opracowań, ani z ich małżonkami, z zstępными i wstępnymi w linii prostej, ani z osobami, z którymi pozostają we wspólnym pożyciu.

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Data składania i podpis osoby składającej DKl

7.05.2014

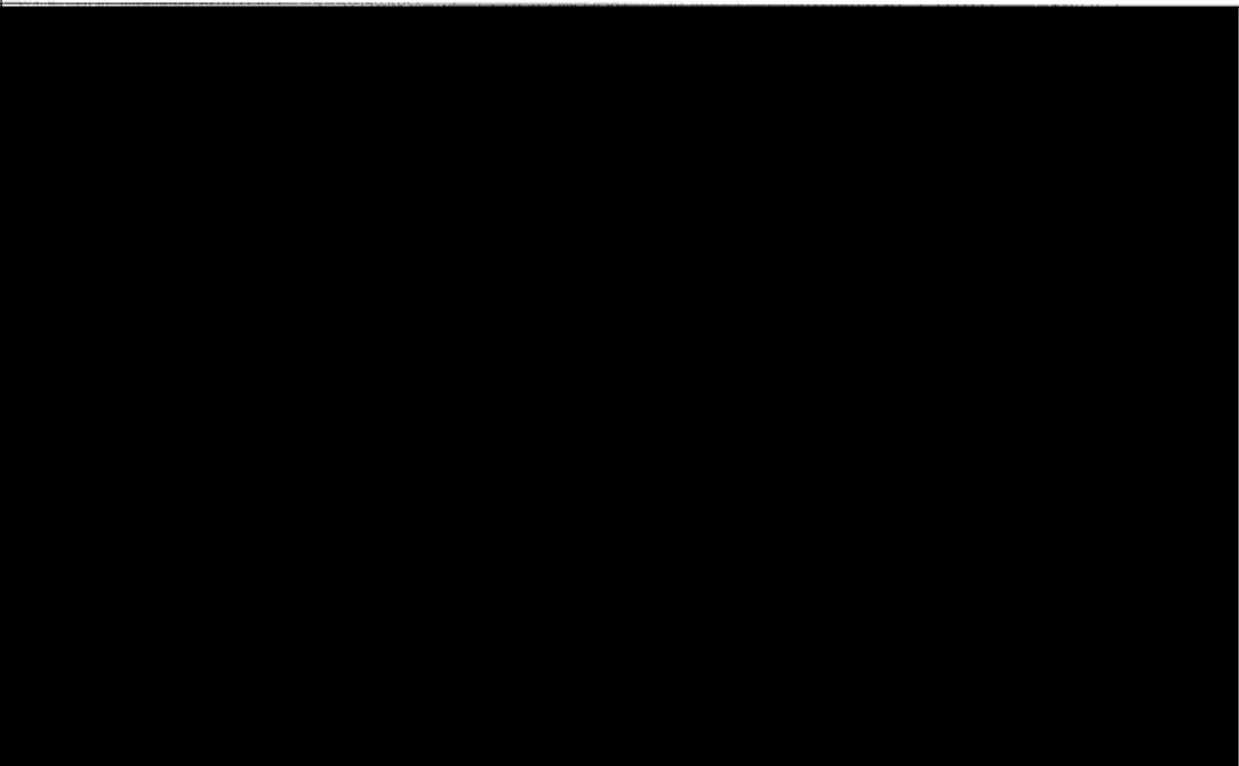
Część B

Oświadczam, iż z uwagi na niewystępowanie okoliczności określonych w art. 31s ust. 9 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), dotyczących mojej osoby, mojego małżonka/mojej małżonki, moich zstępnych lub wstępnych w linii prostej, osoby, z którą/ osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu, nie jestem w konflikcie interesów.

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Data składania i podpis osoby składającej DKl

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Tab. 9, kolumna 3, str. 20 Komentarz oceniającego</p>	<p>Pracę nad projektem rozpoczęto od spotkania ekspertów w dniu 22 czerwca 2012 roku, w trakcie którego eksperci zdefiniowali aktualną praktykę terapeutyczną mielofibrozy w Polsce (z podaniem częstości stosowania) i potencjalne komparatory (patrz rozdział Rozdział 4 (Komparatory) Analizy Problemu Decyzyjnego oraz rozdział 3.1 (Scenariusz istniejący) Analizy Wpływu na Budżet). Zgodnie z opinią ekspertów, żaden z dostępnych leków nie stanowi efektywnej formy terapii, stąd brak konsensusu terapeutycznego i wystandaryzowanego sposobu postępowania. W tej sytuacji trudno odnosić się do jednostkowych technologii, gdyż nie ma skutecznych, uznanych pojedynczych technologii w tej chorobie. Eksperci nie wymienili lenalidomidu jako leku stosowanego w Polsce. Koncepcja, grupy leków (najlepszej możliwej terapii), jako komparatora, była ścisłą konsekwencją wzmiankowanego spotkania ekspertów. Nazwa BAT została zastosowana później, po zidentyfikowaniu, że była używana w badaniu COMFORT II.</p>
<p>Tab. 34, str. 44</p> <p>Tab. 28, str. 40; 5. wiersz tabeli od dołu (horyzont czasowy analizy)</p>	
<p>Str. 46 Ograniczenia wg wnioskodawcy</p>	<p>1. Uwagi analityków AOTM mówią o 2 prospektywnych badaniach kohortowych Löfvenberg, gdy tymczasem:</p> <ol style="list-style-type: none"> Nie są to dwa badania, ale jedno, przeprowadzone w latach 1981-1986, które jest opisane w dwóch publikacjach Löfvenberg (Eur J Haematol 1988 i 1990). Autorzy nie podają czy badanie było prospektywne czy retrospektywne. Na pewno nie było to badanie kohortowe, które z definicji jest „...badaniem obserwacyjnym, w którym ocenia się prospektywnie wystąpienie określonego punktu końcowego w grupach (kohortach) osób narażonych i nienarażonych na dany czynnik lub interwencję, u których ten punkt końcowy na początku obserwacji nie występował...” W badaniu Löfvenberg i wsp. tylko 39-41% włączonych pacjentów miało wyjściowy objaw MF w postaci splenomegalii co stawia pod znakiem zapytania cytowane przez Analityków AOTM stwierdzenie o skuteczności hydroksymocznika, jako leku redukującego objętość śledziony. W badaniu Löfvenberg i wsp. przeprowadzono tylko u 48 pacjentów badanie cytogenetyczne, a brak chromosomu Philadelphia stwierdzono tylko u 42 pacjentów (71%)

- d. W badaniu Löfvenberg i wsp. nie rozpoznawano mielofibrozy pierwotnej, stwierdzono natomiast występowanie mielofibrozy wtórnej jedynie w kilku przypadkach!
 - e. W badaniu Löfvenberg i wsp. pacjenci byli poddawani innym procedurom leczniczym (leki alkilujące, splenektomia, flebotomia – 14 pacjentów)
2. W przypadku różnicowania hydroksymocznika i ruksolitynibu należy podkreślić następujące istotne fakty:
- a. Hydroksymocznik jest cytostatykiem, którego mechanizm działania polega na hamowaniu reduktazy rybonukleotydowej co w konsekwencji prowadzi do zahamowania syntezy DNA w komórce. Lek również bezpośrednio uszkadza DNA komórek.
 - b. Natomiast lek Jakavi (ruksolitynib) jest selektywnym inhibitorem kinaz JAK1 i JAK2. Kinazy te odgrywają kluczową rolę w przekazywaniu sygnałów dla wielu cytokin i czynników wzrostu uczestniczących w procesie hematopoezy i regulujących funkcjonowanie układu immunologicznego. Włóknienie szpiku należy do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN), w których dysregulacja szlaku JAK-STAT prowadzi do zaburzonego przesyłania sygnałów przez kinazy JAK1 i JAK2. W związku z tym uzasadnione jest twierdzenie, że lek Jakavi stanowi pierwszą zarejestrowaną celowaną terapię dla tych chorób.
 - c. Różnice w mechanizmie działania leków przekładają się na efekty kliniczne potwierdzone badaniami. Dłuższe obserwacje pacjentów leczonych ruksolitynibem potwierdzają skuteczność tego leku w takich aspektach jak wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (OS), poprawa i stabilizacja zwłóknienia szpiku, redukcja ryzyka zgonu. Dotychczas stosowane terapie, włączając w to hydroksymocznik, nie wykazały wpływu na przeżycie całkowite u chorych na mielofibrozę oraz poprawę w stopniu zwłóknienia szpiku.
 - d. Przedmiotem badania COMFORT-I była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania ruksolitynibu względem placebo, podczas gdy przedmiotem badania COMFORT-II była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania ruksolitynibu względem najlepszej dostępnej terapii (BAT). Celem badania COMFORT-II nie było wykazanie różnic pomiędzy ruksolitynibem a hydroksymocznikiem. Należy jednak zauważyć, że ok 47% pacjentów w ramieniu porównawczym (BAT) badania COMFORT-II otrzymywało hydroksymocznik jako aktywne leczenie. Druga co do wielkości grupa leków w ramieniu BAT stanowiła ok 16% badanych pacjentów (glikokortykosteroidy).
 - e. Dane dotyczące skuteczności hydroksymocznika w odniesieniu do splenomegalii i objawów ogólnych chorych na mielofibrozę są bardzo ograniczone, co podkreśla wiele publikacji przeglądowych (Quintás-Cardama et al. 2012; Cervantes F. 2011). Należy podkreślić, że dane zawarte w publikacjach Löfvenberg i wsp. dotyczą 10 pacjentów chorych na mielofibrozę (pozostali to pacjenci z czerwienicą prawdziwą i nadpłytkowością samoistną). Punkty końcowe tych badań, sposób mierzenia odpowiedzi na leczenie, dobór populacji wyjściowej, wyjściowa wielkość śledziona oraz wielkość próby w porównaniu do badań rejestracyjnych dla Jakavi uniemożliwiają porównanie wspomnianych terapii. Biorąc pod uwagę wszystkie wspomniane publikacje, których wnioski podsumowują prace przeglądowe można stwierdzić, że są dostępne ograniczone dane dotyczące skuteczności hydroksymocznika w odniesieniu do redukcji wielkości śledziona u pacjentów z mielofibrozą. Redukcja wielkości śledziona > 50% jest bardzo rzadka (mierzona w badaniu palpacyjnym). Ponadto

odpowiedź w zakresie redukcji splenomegalii jest krótkotrwała i dodatkowo okupiona zaostreniem cytopenii ponieważ do osiągnięcia takich efektów terapeutycznych potrzebne jest stosowanie wysokich dawek hydroksymocznika. W badaniach COMFORT odpowiedź w zakresie śledziona mierzona była w możliwie najbardziej obiektywny sposób z zastosowaniem MRI w konkretnym punkcie czasowym (w 24. i 48. tyg.).

3. W odniesieniu do redukcji objawów konstytucjonalnych należy natomiast podkreślić, że według obecnego stanu wiedzy tradycyjne ich leczenie jest wysoce nieskuteczne (splenektomia, hydroksymocznik). Nie ma leczenia ukierunkowanego na redukcję objawów u pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi (MPN), nie ma również danych mówiących o zwiększeniu przeżycia wśród pacjentów z MPN^(1,2,3,4,5,6,7,8,9). Ruksolitynib natomiast szybko i skutecznie redukuje objawy konstytucjonalne choroby takie jak: zmęczenie, poty nocne, świąd i utratę masy ciała (większość pacjentów uzyskuje podczas leczenia ruksolitynibem ponad 50% poprawę w zakresie objawów konstytucjonalnych mierzoną za pomocą Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF)

1. Verstovsek S, et al. *Blood*. 2013;122: Abstract 396 (Long-Term Outcomes of Ruxolitinib Therapy in Patients with Myelofibrosis: 3-Year Update From COMFORT-I).
<https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper59759.html>
2. Verstovsek S i wsp.: ASH 2011, abstract 3851.
http://bloodjournal.hematologylibrary.org/site/misc/ASH_Meeting_Abstacts_Info.xhtml
3. Alessandro M. Vannucchi et. al. ASH 2013. Abstract 2820. (A Pooled Overall Survival Analysis of The COMFORT Studies: 2 Randomized Phase 3 Trials of Ruxolitinib For The Treatment of Myelofibrosis).
<https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper62231.html>
4. Hans Michael Kvasnickai et. al. ASH 2013. Abstract 4055. (Effects Of Five-Years Of Ruxolitinib Therapy On Bone Marrow Morphology In Patients With Myelofibrosis and Comparison With Best Available Therapy).
<https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper60754.html>
5. Cervantes F et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013 Dec 12;122(25):4047-53.
6. Verstovsek S et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2013 Dec;98(12):1865-71.
7. Wilkins BS et al. Resolution of bone marrow fibrosis in a patient receiving JAK1/JAK2 inhibitor treatment with ruxolitinib. *Haematologica*. 2013 Dec;98(12):1872-6.
8. Quintás-Cardama A, Verstovsek S. Spleen deflation and beyond: the pros and cons of Janus kinase 2 inhibitor therapy for patients with myeloproliferative neoplasms. *Cancer*. 2012 Feb 15;118(4):870-7
9. Cervantes F. How I treat splenomegaly in myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2011.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁵

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

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

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

⁵ 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.)