



Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4351.22.2016
Tytuł:	Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Jakawi (ruksolitynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”

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. I. Krasickiego 26, 02-611 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:

Sebastian Bojków

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: j.w.

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 upubliczniętym 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 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. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 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:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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.

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

.....
.....
.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1

29.07.2016 Słob

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 67, 81, 83	<p>„Największe zastrzeżenia budzi przyjęty HR dla przeżycia całkowitego”</p> <p>W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej przyjęto wartość parametru HR dla przeżycia całkowitego (HR=0,29; 95 CI 0,13-0,63), z uwagi na to, że są to najwyższej jakości i najbardziej wiarygodne dane dotyczące HR dla przeżycia całkowitego dla porównania ruksolitynib vs. komparator.</p> <p>Wyboru tego parametru dokonano spośród poniższych odnalezionych danych dotyczących przeżycia:</p> <ol style="list-style-type: none"> HR=0,223 (z badania I/II fazy, w którym porównywano pacjentów leczonych ruksolitynibem z historyczną grupą kontrolną w zależności od odpowiedzi na leczenie). Odrzucono wartość tego parametru z uwagi na mniejszą wiarygodność danych z badania I/II fazy. HR=0,36 (z badania COMFORT I, z korektą efektu cross-over). Odrzucono wartość tego parametru z uwagi na porównanie w badaniu COMFORT I ruksolitynibu tylko z placebo; HR=0,29 (z połączonej populacji obu badań tj. COMFORT I i COMFORT II, z korektą efektu cross-over), który został uwzględniony w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej. <p>W scenariuszu podstawowym zdecydowano się uwzględnić parametr HR pochodzący z połączonej populacji obu badań, który uwzględniałby wpływ nieopublikowanego wyniku z badania COMFORT II wskazywanego przez NICE.</p> <p>W analizie ekonomicznej brano pod uwagę wyniki z uwzględnieniem korekty efektu cross-over. Efekt cross-over, będący wynikiem przechodzenia pacjentów po progresji z jednego ramienia leczenia do drugiego, wpływa w istotny sposób na końcowe wyniki analizy przeżycia, obliczane w ramach metodyki intention-to-treat (ITT, analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem). Pacjenci leczeni placebo lub BAT w badaniach COMFORT I i COMFORT II w fazie otwartej mieli możliwość przechodzenia do leczenia ruksolitynibem (72% (n=111) z badania COMFORT I oraz 62% (n=45) z badania COMFORT II). W tym przypadku analiza ITT i brak korekcji efektu cross-over może w istotny sposób zaburzyć wyniki analizy przeżycia. Przeżycie całkowite obserwowane w ramieniu placebo lub BAT uwzględnia efekt terapeutyczny terapii standardowej oraz ruksolitynibu. Oszacowane HR dla przeżycia całkowitego w ramach ITT jest zatem zafałszowane i zmniejsza korzyść z leczenia ruksolitynibem. W badaniach klinicznych, w szczególności dla chorób onkologicznych, dopuszcza się możliwość zmiany terapii po wystąpieniu progresji. <u>Nie uwzględnienie tej możliwości w protokole badania byłoby działaniem nieetycznym.</u></p> <p>Podważenie wpływu efektu cross-over jest nieobiektywne z uwagi na znaczący odsetek chorych przechodzących po progresji na leczenie ruksolitynibem. Tym samym analiza przeżycia bez uwzględnionej korekty byłaby obciążona znacznym</p>

	<p>błędem.</p> <p>Na problem analityczny, wynikający z możliwości zmiany terapii przez pacjentów po progresji, wskazuje agencja NICE. Ponadto NICE w wytycznych NICE Decision Support Unit zwraca uwagę na szereg metod stosowanych do korekty wyników zaburzonych efektem cross-over. Metoda RPSFT, zastosowana w analizie wyników z połączonych populacji badań COMFORT I i COMFROT II, jest zalecana do stosowania w analizie wyników badań z występującym efektem cross-over.</p>
Str. 42	<p><i>„Ruksolitynib pogarsza zaburzenia hematologiczne związane z mielofibrozą”</i></p> <p>Jak wynika z publikacji opisanych w analizie klinicznej ruksolitynib pogarsza tylko niektóre parametry hematologiczne, wpływając przy tym korzystnie na samą przyczynę choroby, czyli zmieniając korzystnie morfologię szpiku wraz ze zmniejszeniem mutacji JAK2V617F, powodując na tej drodze istotne wycofanie się zmian włóknieniowych szpiku.</p>
Str. 52, 62, 107	<p><i>„Brak jest opublikowanych w formie pełnotekstowej danych dotyczących mające kluczowe znaczenie parametrów takich jak wpływ na włóknienie szpiku oraz obraz krwi”</i></p> <p>Istnieją publikacje pełnotekstowe dotyczące wpływu na włóknienie szpiku oraz obraz krwi. Opublikowana publikacja pełnotekstowa <i>Wilkins et al. Resolution of bone marrow fibrosis in a patient receiving JAK1/JAK2 inhibitor treatment with ruxolitinib. Haematologica. 2013, Dec;98(12):1872-6</i>, która została opisana w analizie klinicznej stanowi źródło danych dotyczących pozytywnego wpływu leczenia ruksolitynibem na parametry takie jak wpływ na włóknienie szpiku oraz obraz krwi.</p>
Str. 78, 83, 109	<p><i>„Zgodnie ze wszystkimi scenariuszami ruksolitynib nie jest technologią kosztowo-użyteczną”.</i></p> <p>W scenariuszu ze zmienioną dawką ruksolitynibu na 10mg/dobę w wariancie z RSS technologia jest kosztowo-użyteczna.</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.

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.

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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)