

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4351.31.2016
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J 82.0)”

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 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:**

Krzysztof Kępiński, Dyrektor Relacji Zewnętrznych i Rynku Publicznego Szczepionek GSK Services Sp. z o.o.

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

..... jak w tytule.....

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

- 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 .....

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>:

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

<sup>2</sup> 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.)

<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 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

**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 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 działalność 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.*

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DK!** .....

*[Podpis]* 29.11.2015

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Komentarz Analityków AOTMiT str. 31	<p><i>W odpowiedzi na sugestię dotyczącą rozważenia zawężenia populacji docelowej wnioskowanego programu lekowego względem poziomu eozynofili do grupy pacjentów osiągających największą korzyść z leczenia (tj. <math>\geq 500</math> komórek/<math>\mu</math>l)</i></p> <p>Główną korzyścią kliniczną osiąganą przez pacjentów leczonych mepolizumabem jest redukcja częstości klinicznie istotnych zaostrzeń.</p> <p>Znamienną statystycznie redukcję klinicznie istotnych zaostrzeń astmy uzyskano w populacji ogólnej na wysokim poziomie ok. 50% ( bad.MENSA 53%, bad.DREAM 48%, bad. SIRIUS 32% - jako drugorzędowy punkt końcowy osiągnięty przy jednoczesnej redukcji dawki doustnych steroidów).</p> <p>Kolejnym krokiem było przeprowadzenie wieloczynnikowego modelowania wyników z badania DREAM (Ortega H, et al., Lancet Respir Med 2016). W modelu tym założono, że minimalna klinicznie istotna redukcja zaostrzeń to 30%. Próg ten przyjęto biorąc pod uwagę, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• efekt osiągany jest w populacji pacjentów z ciężką astmą, u których mimo intensywnego leczenia astmy nadal występują częste zaostrzenia (co najmniej 2 w roku), dla której w tej chwili nie istnieją alternatywne metody leczenia;</li> <li>• taka wielkość poprawy w zakresie redukcji zaostrzeń jest co najmniej podobna jak w przypadku leku uznanego za równie skuteczny (omalizumab).</li> </ul> <p>Na podstawie powyższego modelu określono poziom 150 komórek/<math>\mu</math>l jako najniższy, przy którym uzyskuje się kliniczną korzyść ze stosowania mepolizumabu (30% redukcja zaostrzeń).</p> <p>Modelowanie powtórzono następnie dla wyników badania MENSA uzyskując dla podgrupy pacjentów z poziomem eozynofili 150 komórek/<math>\mu</math>l 39% redukcję zaostrzeń. Zatem 30% redukcja to minimalna spodziewana redukcja zaostrzeń podczas leczenia mepolizumabem.</p> <p>Analiza łącznych wyników badań MENSA i DREAM wykazuje, że wraz ze wzrostem eozynofili w krwi obwodowej rośnie częstość zaostrzeń u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową. Zatem zwiększa się również stopień redukcji zaostrzeń, a więc kliniczna korzyść ze stosowania mepolizumabu.</p> <p>Ww. punkt końcowy oceniano w podgrupach pacjentów z wyjściowym poziomem eozynofili wynoszącym odpowiednio: <math>\geq 150</math>; <math>\geq 300</math>; <math>\geq 400</math> i <math>\geq 500</math> komórek/<math>\mu</math>l.</p> <p>W każdym przypadku uzyskano statystycznie i klinicznie istotną redukcję częstości zaostrzeń wynoszącą od 52%-70% (Ortega H, et al., Lancet Respir Med 2016).</p> <p>Dodatkowo, w badaniu DREAM wykazano, że w przypadku pacjentów z wyjściową liczbą eozynofili <math>\leq 150</math> komórek/<math>\mu</math>l uzyskano zaledwie 8%, nieistotną statystycznie redukcję częstości zaostrzeń (wyniki zamieszczone w analizie Wnioskodawcy).</p> <p>Wykazano zatem, że graniczna wyjściowa wartość eozynofili na poziomie 150 komórek/<math>\mu</math>l na początku terapii pozwala wyselekcjonować pacjentów, u których stosowanie mepolizumabu będzie najbardziej zasadne z klinicznego punktu widzenia.</p> <p>Należy również zwrócić uwagę, że pacjenci przed włączeniem do badania stosowali wysokie dawki wziewne GKS, jak również w wielu wypadkach steroidy doustne. Obie te interwencje obniżają poziom eozynofili w krwi, można więc oczekiwać, że wartości eozynofili u tych pacjentów będą relatywnie niskie. Wobec powyższego uważam, że zawężenie populacji docelowej do pacjentów z poziomem eozynofili do <math>\geq 500</math> komórek/<math>\mu</math>l ograniczy dostęp do skutecznej terapii chorym, którzy mogą odnieść istotną korzyść kliniczną z leczenia mepolizumabem w postaci redukcji częstości zaostrzeń i/lub obniżenia dawki doustnych steroidów.</p>

	<p>Dodatkowe piśmiennictwo:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ortega H, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. <i>Lancet Respir Med</i> 2016; Jul;4(7):549-56</li> </ol>
<p>Podsumowanie Analityków AOTMiT str. 50-51</p>	<p><i>Do komentarza: „Według dostępnej literatury astma eozynofilowa charakteryzuje się podwyższonym poziomem eozynofili w biopsji oskrzelowej lub płwocinie pomimo przewlekłego stosowania odpowiednich dawek wziewnych kortykosteroidów – charakterystyka wnioskowanego rozpoznania nie uwzględnia podwyższonego poziomu we krwi obwodowej. Badanie liczby eozynofili we krwi obwodowej (...) nie jest wystarczająco czułe i swoiste”.</i></p> <p>Zgadzam się ze stwierdzeniem, że astma eozynofilowa charakteryzuje się podwyższonym poziomem eozynofili w biopsji oskrzelowej lub płwocinie. Diagnoza powinna być postawiona na podstawie obrazu klinicznego i intensywności leczenia zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego. Lekarz może dodatkowo użyć któregoś z markerów zapalenia eozynofilowego wymienionych przez Analityków AOTMiT.</p> <p>Pragnę jednakże podkreślić, że zaproponowany program lekowy nie służy diagnostyce przedmiotowego problemu zdrowotnego, ale stanowi propozycję skutecznej terapii dla pacjentów już zdiagnozowanych, którzy spełniają następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie wysokimi dawkami steroidów wziewnych i innych leków kontrolujących objawy choroby, często również steroidami doustnymi;</li> <li>• co najmniej 2 klinicznie istotne zaostrzenia choroby w ostatnim roku;</li> <li>• odpowiedni, zdefiniowany w programie lekowym poziom eozynofili w krwi obwodowej.</li> </ul> <p>Są to pacjenci z ciężką astmą eozynofilową, którzy w chwili obecnej nie mają żadnej skutecznej opcji terapeutycznej.</p> <p>Na podstawie wyników badań z zastosowaniem mepolizumabu (DREAM, MENSA i SIRIUS) w populacji pacjentów z ciężką astmą eozynofilową udowodniono, że wyjściowy poziom eozynofili w krwi obwodowej jest markerem pozwalającym najlepiej zidentyfikować pacjentów, którzy odniosą korzyść kliniczną z leczenia mepolizumabem.</p> <p>Na podstawie uzyskanych wyników udowodniono, że poziom eozynofili we krwi obwodowej <math>\geq 150</math> komórek/<math>\mu</math>l w momencie rozpoczęcia terapii koreluje z poziomem eozynofili w płwocinie.</p> <p>W badaniu DREAM zdefiniowany jak powyżej poziom eozynofili pozwalał przewidzieć eozynofilię w płwocinie <math>&gt;2\%</math> z 85% czułością i 75% specyficznością (Ortega H, et al. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2015).</p> <p>Korelację na podobnym poziomie uzyskano również na podstawie danych pochodzących z rejestrów pacjentów z astmą ciężką - wartość eozynofili w krwi na poziomie 188 komórek/<math>\mu</math>l pozwalała przewidzieć eozynofilię w płwocinie <math>\geq 3\%</math> z 72% czułością i 73% specyficznością (Schleich F, et al. <i>Respir Med</i> 2014).</p> <p>W badaniu DREAM, w którym oceniano różne markery zapalenia eozynofilowego (m.in. poziom eozynofili w krwi obwodowej i płwocinie, FeNO) udowodniono dodatkowo, że poziom eozynofili w płwocinie nie jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia odpowiedzi na leczenie mepolizumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja częstości zaostrzeń wyniosła 69% u pacjentów z poziomem eozynofili w płwocinie <math>\geq 3\%</math> i 66% u pacjentów z poziomem eozynofili w płwocinie <math>&lt;3\%</math>. Natomiast przy zastosowaniu kryterium eozynofili we krwi osiągnięto 72% redukcję zaostrzeń w populacji <math>\geq 150</math> komórek/<math>\mu</math>l (Katz LE, et al. <i>Ann Am Thorac Soc</i> 2014).</li> </ul> <p>Podsumowując, poziom eozynofili stanowi wiarygodny czynnik predykcyjny</p>

	<p>wystąpienia klinicznie istotnej odpowiedzi na leczenie mepolizumabem w populacji pacjentów z ciężką astmą eozynofilową. Dodatkowo eozynofile w krwi obwodowej są markerem łatwiejszym do oznaczenia, bardziej powtarzalnym, stabilnym oraz tańszym niż eozynofile w płwocinie.</p> <p>Na podstawie przytoczonych powyżej argumentów można wnioskować, że oparcie kryteriów włączenia na poziomie eozynofili we krwi obwodowej było podejściem właściwym.</p> <p>Dodatkowe piśmiennictwo:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ortega H, et al. Blood eosinophil counts predict treatment response in patients with severe eosinophilic asthma. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2015;136:825-826</li> <li>2. Schleich F, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). <i>Respir Med</i> 2014;108:1723-32</li> <li>3. Katz LE, et al. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. <i>Ann Am Thorac Soc</i> 2014;11:531–536</li> </ol>
<p>Rozdział 6.3.3. Obliczenia własne Agencji, str 80</p>	<p><i>W odpowiedzi na uwagę o zwiększeniu odsetka pacjentów leczonych OMA, u których poziom eozynofili we krwi wynosi &gt; 150 komórek/<math>\mu</math>l do 90%:</i></p> <p>W badaniu Tran 2016 uwzględniono populację ogólną z astmą, w której mogli znaleźć się chorzy w różnym stopniu ciężkości choroby, w tym z postacią łagodną. Niemniej jednak w tym badaniu około 15% pacjentów zgłaszało wizytę na oddziale ratunkowym z powodu zaostrzeń astmy w ciągu ostatniego roku, a u 60% dorosłych chorych odnotowano atak astmy. Poza tym u 74% pacjentów stwierdzano występowanie aktywnych objawy astmy. Zaznaczyć należy, że badanie to było jedynym źródłem danych dotyczących odsetka chorych z eozynofilią wśród chorych z astmą atopową, definiowaną jako stężenie IgE <math>\geq</math> 0,35 IU/ml dla co najmniej jednego alergenu z 9 testowanych. Uwzględniony w analizie wpływ na budżet odsetek (78%) w momencie jej przygotowywania był najlepszym dostępnym oszacowaniem, gdyż autorzy analizy nie dysponowali oszacowaniami eksperckimi. Warto zaznaczyć, że eksperci wskazują ten odsetek w nieco wyższym, lecz zbliżonym do tego przyjętego w analizie zakresie: 80-90%, poza tym nie jest jasne czy dane te zostały poparte doświadczeniem własnym ekspertów, danymi literaturowymi czy innym źródłem. Wybrany w analizie odsetek był najwyższy z odnalezionych (zakres pozostałych wartości 63-74%), co stanowiło konserwatywne podejście.</p>

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

### 3. 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

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

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* 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**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

**d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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