

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

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4331.25.2018
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Fasentra (benralizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”.

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. Karolkowa 30, 01-207 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 KORNAS.**

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Fasentra (benralizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”.**

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

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....

<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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

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<sup>5</sup>:

**nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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.

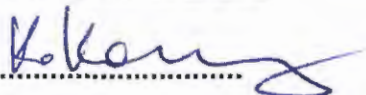
Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

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

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

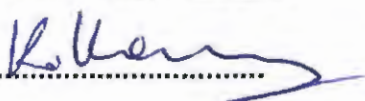
.....  
.....  
.....  
Jestem świadomy odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKl**

03.10.2018 

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**

03.10.2018 

## 1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdział 5.1.2 str. 51</p> <p>Rozdział 4.1.4 str. 37</p> <p>Rozdział 4.3. str. 48</p>	<p><b><u>Uwaga AOTMiT:</u></b></p> <p>„Według Wnioskodawcy bezpieczeństwo obu terapii było zbliżone, mimo iż uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami, na korzyść mepolizumabu, w zakresie parametrów oceny bezpieczeństwa (...).”</p> <p>„W ramach analizy statystycznej przeprowadzonej na potrzeby porównania pośredniego BEN+BSC vs MEP+BSC, opartej o dane z prób klinicznych SIROCCO, CALIMA i ZONDA (ramię benralizumabu) oraz MENSA, MUSCA i SIRIUS (ramię mepolizumabu), uzyskano znamienne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami, na korzyść interwencji alternatywnej, w zakresie następujących parametrów oceny bezpieczeństwa: 1) utrata pacjentów z badania ogółem; 2) zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia oraz 3) zdarzenia niepożądane o częstości <math>\geq 5\%</math> w jednej z grup – ból głowy.”</p> <p><b><u>Odpowiedź:</u></b></p> <p>Interpretacji przytoczonych wyników, wskazujących na przewagę interwencji alternatywnej nad benralizumabem w zakresie kilku parametrów bezpieczeństwa, należy dokonywać w szerszym kontekście uwzględniającym <b>pełną ocenę profilu bezpieczeństwa</b>. Należy zaznaczyć, iż w ramach analizy pośredniej <b>wykazano brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w przypadku wielu kluczowych punktów końcowych oceniających bezpieczeństwo zastosowanych terapii</b> (zgony, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem). Jednocześnie, analizując dostępne źródła, o które oparto wnioskowanie, podkreślić należy, iż nie wykazano związku pomiędzy wystąpieniem wymienionych przez AOTMiT punktów końcowych w postaci utraty pacjentów z badania ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia oraz bólu głowy, z zastosowanym leczeniem BEN lub MEP.</p> <p>Analiza pośrednia wykazała, że ocenianą technologią medyczną cechuje zbliżona skuteczność i podobny profil bezpieczeństwa do interwencji alternatywnej.</p> <p>Wymienione w komentarzu Agencji parametry oceny bezpieczeństwa, dla których uzyskano znamienne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami nie wskazują na istotne różnice w profilu bezpieczeństwa interwencji i komparatora, gdyż:</p>

1. Punkt końcowy **utrata pacjentów z badania ogółem** obejmuje wycofanie pacjentów z udziału w badaniu z różnych przyczyn, bardzo często niezwiązanych z zastosowanym leczeniem (np. wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu, niewypełnienie zapisów protokołu, utrata danych z leczenia lub okresu obserwacji), w których to przypadkach brak jest związku przyczynowo-skutkowego z profilem bezpieczeństwa badanej substancji czynnej. Dla analizowanego punktu końcowego nie stwierdzono bowiem różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w przypadku utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.
2. Punkt końcowy **zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia** - we włączonych do analizy klinicznej źródłach nie podano informacji o jakimkolwiek związku tych zdarzeń z zastosowaną terapią benralizumabem (bądź mepolizumabem). Należy podkreślić, że w analizowanych próbach klinicznych wszyscy pacjenci otrzymywali (oprócz interwencji bądź komparatora bądź placebo) standardowe leczenie przeciwastmatyczne (wziewny flutikazon lub ekwiwalent, lub/i doustne GKS lub inny lek kontrolujący objawy astmy, lub/i LABA lub inny lek kontrolujący objawy astmy).
3. Punkt końcowy **zdarzenia niepożądane o częstości  $\geq 5\%$  w jednej z grup – ból głowy** obejmuje wszystkie zdarzenia niepożądane, w tym łagodne i umiarkowane, a zatem w większości nieistotne z klinicznego i kosztowego punktu widzenia, nie wyróżniając podgrupy zdarzeń o charakterze ciężkim.

W wyniku porównania pośredniego benralizumab vs mepolizumab nie stwierdzono, by skuteczność obu leków znacząco od siebie odbiegała. Analizowane interwencje wykazały podobny wpływ (brak statystycznie istotnych różnic) na następujące punkty końcowe: zaostrzenia astmy; zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji; zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej ( $FEV_1$ ) – przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela oraz po podaniu leku rozszerzającego oskrzela; czas do pierwszego zaostrzenia astmy; zmniejszenie dawki doustnych GKS  $\geq 50\%$ ; zmniejszenie dawki doustnych GKS o 100%; zastosowanie doustnych GKS w dawce  $\leq 5$  mg/dobę.

Mając zatem na uwadze istotę oceny profilu bezpieczeństwa zastosowanego leczenia, największe znaczenie mają parametry kluczowe zarówno dla pacjenta, jak i obiektywnej analizy tolerancji takiego leczenia, czyli znamienym klinicznie jest więc brak różnic w zakresie częstości wystąpienia podczas przyjętej formy postępowania terapeutycznego takich efektów, jak: zgon, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem czy utrata pacjentów z badania z powodu AEs związanych z leczeniem.

	<p>Podsumowując, stosowanie benralizumabu w analizowanej populacji cechuje się podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z terapią MEP+terapia standardowa.</p>
<p>Rozdział 4.1.4 str. 37 Rozdział 4.3. str. 47</p>	<p><b><u>Uwaga AOTMiT:</u></b> Wyniki porównania z komparatorem należy traktować z ostrożnością – porównanie nie daje bezpośredniego obrazu stosunku efektu do ryzyka stosowanie benralizumabu względem komparatora, aczkolwiek zostało przeprowadzone na najlepszych dostępnych dowodach.</p> <p><b><u>Odpowiedź:</u></b> W związku z niezidentyfikowaniem badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z adekwatnym komparatorem, zasadnym podejściem było wykorzystanie dostępnej techniki analitycznej w postaci analizy pośredniej. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego odnaleziono randomizowane próby kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BEN+BSC vs PL+BSC oraz MEP+BSC vs PL+BSC. Mimo różnic pomiędzy badaniami, szeroko opisywanych zarówno w rozdziale „Ograniczenia” analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę jak i cytowanych w AWA (rozdział 4.1.3.2 str. 35-36), w zgodzie z ogólnie przyjętą metodyką (np. AWA dla produktu leczniczego Nucala, 2016) przeprowadzono analizę pośrednią, uzupełnioną o wyczerpującą analizę wrażliwości przedstawioną w AKL Wnioskodawcy.</p> <p>Analiza pośrednia cechuje się ograniczeniami wynikającymi z natury statystycznej oraz dostępnych, niejednokrotnie niecałkowicie zbieżnych ze sobą prób klinicznych. Niemniej jednak jakość tak przedstawionych wyników oraz opartego o nie wnioskowania ocenia się zdecydowanie wyżej aniżeli jakościowe zestawienie danych nieoparte analizą statystyczną dla porównania interwencja vs komparator (<i>naïve comparison</i>). Mając na uwadze brak dostępu do badań <i>head to head</i>, analiza pośrednia z zastosowaniem metody skorygowanej o wynik grupy kontrolnej (metoda Buchera) stanowi właściwy, możliwie najbardziej wiarygodny i zgodny z zaleceniami Cochrane Collaboration oraz Wytycznymi AOTMiT, wybór techniki analitycznej.</p>
<p>Rozdział 5.3. str. 56 Rozdział 5.3.1 str. 57-58 Rozdział 5.4. str. 61</p>	<p><b><u>Uwaga AOTMiT:</u></b> Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami analizy efektywności klinicznej, która wykazała, iż „ocenianą technologię medyczną cechuje zbliżona skuteczność i podobny profil bezpieczeństwa co interwencję alternatywną”.</p> <p>Wyniki porównania pośredniego charakteryzują się niepewnością ze względu na: heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (różnice dot. populacji i czasu dokonywania pomiarów punktów końcowych) oraz brak formalnego testowania równoważności benralizumabu z mepolizumabem.</p>

Dodatkowo, w ramach porównania pośredniego uzyskano znamienne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami, na korzyść mepolizumabu, w zakresie następujących parametrów oceny bezpieczeństwa: utrata pacjentów z badania ogółem; zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia oraz zdarzenia niepożądane o częstości  $\geq 5\%$  w jednej z grup – ból głowy. Ze względu na brak wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających równorzędną skuteczność i bezpieczeństwo benralizumabu oraz mepolizumabu, istnieje niepewność odnośnie wyboru przez Wnioskodawcę techniki analitycznej, tj. CMA.

**Odpowiedź:**

Ograniczenia przeprowadzonej analizy pośredniej nie mogą wykluczyć wykorzystania jej wyników w analizie ekonomicznej, gdyż jest to najlepsze dostępne źródło danych i brak jest lepszych, alternatywnych dowodów naukowych.

Analiza pośrednia wykazała, że ocenianą technologię medyczną cechuje zbliżona skuteczność i podobny profil bezpieczeństwa do interwencji alternatywnej – szczegóły opisano powyżej w odniesieniu do pierwszej uwagi.

Przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów w oparciu o wyniki analizy pośredniej sprowadziłoby się do porównania kosztów i efektów zdrowotnych ocenianych interwencji w sytuacji kiedy efekty zdrowotne na obu ramionach są jednakowe, czyli *de facto* taka analiza przyjąłaby postać analizy minimalizacji kosztów. Z kolei wykonanie analizy użyteczności kosztów w oderwaniu od wyników analizy pośredniej, wiązałoby się z przeprowadzeniem porównania naiwnego, czyli wykorzystaniem zestawienia danych niepopartego analizą statystyczną dla porównania interwencja vs komparator, co znacząco obniżyłoby wiarygodność takiej analizy. Mając na uwadze powyższe uwarunkowania zdecydowano się na wybór analizy minimalizacji kosztów.

Podsumowując, istnieje niepewność odnośnie wyboru przez Wnioskodawcę techniki analitycznej, tj. analizy minimalizacji kosztów, jednak jest to najlepsza z możliwych technik analitycznych do zastosowania w rozpatrywanym problemie decyzyjnym.

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

**2. Uwagi do analiz Wnioskodawcy<sup>6</sup>**

**a. Uwagi do analizy klinicznej**

Numer*	Uwagi
--------	-------

<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 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

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

#### **b. Uwagi do analizy ekonomicznej**

<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.