



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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.26.2018
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cinqaro (reslizumab) w ramach programu lekowego: Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych (ICD-10: J.82).

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 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:

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

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

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cinqaro (reslizumab) w ramach programu lekowego: Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych (ICD-10: J.82).

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej OT.4331.26.2018
- Złożenie uwag w związku z upublicznonym 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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

² 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.)

³ 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.)

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 pożyciu~~⁵:

- 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 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 pracownikiem i pełnomocnikiem firmy GSK Services Sp. z o.o.

Jestem świadomy odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

⁵ niepotrzebne skreślić

Data składania i podpis osoby składającej DKI

18.X.2018 
.....

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

18.X.2018 
.....

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi												
	<p>Przeprowadzone przez Wnioskodawcę porównanie pośrednie między terapią reslizumabem i mepolizumabem wykazało brak różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, co następnie przełożyło się m.in. na przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów.</p> <p>Chcielibyśmy zwrócić uwagę na najnowszą publikację Busse W, Chupp G, Nagase H, Albers FC, Doyle S, Shen Q, Bratton DJ, Gunsoy NB <i>Anti-IL5 treatments in severe asthma by blood eosinophil thresholds: indirect treatment comparison</i>, Journal of Allergy and Clinical Immunology (2018), doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.031, opublikowaną we wrześniu 2018 r.</p> <p>Celem powyższej publikacji było przeprowadzenie porównania pośredniego mepolizumabu z benralizumabem oraz reslizumabem w świetle braku badań <i>head-to-head</i>. Badanie to stanowiło rozszerzenie podobnego porównania przeprowadzonego w 2017 r. przez powszechnie uznaną organizację Cochrane, przy czym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem wyłącznie zarejestrowanego dawkowania, • w możliwie jak najbardziej homogenicznych populacjach, tj. u pacjentów z wynikiem kwestionariusza Asthma Control Questionnaire (ACQ) $\geq 1,5$ oraz w podziale na wyjściową liczbę eozynofili w krwi. <p>Stratyfikacja ze względu na liczbę eozynofili w krwi wydaje się być kluczowa, ponieważ im wyższa wyjściowo jest ta liczba, tym bardziej korzystne wyniki leczenia są uzyskiwane^{6,7,8}. W przypadku badań dla rozważanych terapii główne różnice w kryteriach włączenia do badań przedstawiono w tabeli poniżej.</p> <table border="1" data-bbox="432 1556 1347 1762"> <thead> <tr> <th>Kryterium</th> <th>Mepolizumab</th> <th>Reslizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wyjściowy poziom eozynofili w krwi</td> <td>≥ 150 kom./μL wyjściowo lub ≥ 300 kom./μL w ciągu ostatniego roku</td> <td>≥ 400 kom./μL</td> </tr> <tr> <td>Historia zaostrzeń</td> <td>≥ 2 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku</td> <td>≥ 1 zaostrzenie w ciągu ostatniego roku*</td> </tr> <tr> <td>Dawka wziewnych GKS</td> <td>wysoka</td> <td>średnia-wysoka (≥ 440 μg/dzień flutikazonu)</td> </tr> </tbody> </table>	Kryterium	Mepolizumab	Reslizumab	Wyjściowy poziom eozynofili w krwi	≥ 150 kom./ μ L wyjściowo lub ≥ 300 kom./ μ L w ciągu ostatniego roku	≥ 400 kom./ μ L	Historia zaostrzeń	≥ 2 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku	≥ 1 zaostrzenie w ciągu ostatniego roku*	Dawka wziewnych GKS	wysoka	średnia-wysoka (≥ 440 μ g/dzień flutikazonu)
Kryterium	Mepolizumab	Reslizumab											
Wyjściowy poziom eozynofili w krwi	≥ 150 kom./ μ L wyjściowo lub ≥ 300 kom./ μ L w ciągu ostatniego roku	≥ 400 kom./ μ L											
Historia zaostrzeń	≥ 2 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku	≥ 1 zaostrzenie w ciągu ostatniego roku*											
Dawka wziewnych GKS	wysoka	średnia-wysoka (≥ 440 μ g/dzień flutikazonu)											

⁶ Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. *Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet 2012.; 380:651-9.

⁷ Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. *Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial*. Lancet 2016; 388:2115-27.

⁸ Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. *Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study*. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184:1125-32.

	Podtrzymujące stosowanie OCS	dozwolone, dowolna dawka	dozwolone, ale ≤ 10 mg prednizolonu/dzień
	% przewidywanej wartości FEV1	<80% (<90% dla wieku <18 r.ż.) w czasie badania przesiewowego	-
	Wynik ACQ	brak	ACQ-7 $\geq 1,5$ w czasie badania screeningowego i wyjściowo

Gdzie: GKS – glikokortykosteroidy; OCS – doustne glikokortykosteroidy

*dane dla punktu końcowego: zaostrzenia wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji były raportowane w ramach analizy zagregowanej („pooled analysis”); pacjenci mieli ≥ 2 zaostrzenia w ciągu poprzedniego roku i terapię wg GINA stopnia 4/5.

Przeprowadzone porównanie pośrednie w ujednoczonych grupach pacjentów wykazało, że mepolizumab zmniejszył istotnie statystycznie liczbę zaostrzeń o 45% w porównaniu z reslizumabem u pacjentów z liczbą eozynofiliów ≥ 400 kom./ μ L: RR=0,55 [95% CI (0,36; 0,85)]

Ponadto mepolizumab wykazał przewagę nad reslizumabem w kontroli astmy mierzonej wynikiem kwestionariusza ACQ (p=0,004).

Mamy nadzieję, że dostarczone badanie pozwoli na podjęcie decyzji w oparciu o dowody naukowe najlepszej jakości.

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

2. Uwagi do analiz Wnioskodawcy⁹

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
-	-

⁹ 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.)

-	-
---	---

* 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.

Ne