

**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.4331.11.2020
<b>Tytuł:</b>	Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD10 L20)”

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. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

**W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: [sekretariat@aotm.gov.pl](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).**

**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:** .....Marta Polkowska.....

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD10 L20)”

<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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

Czego dotyczy DK1<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 upubliczonym 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.

Przedstawiciel firmy Sanofi-Aventis Sp. Z o.o., będącej wnioskodawcą w przedmiotowym postępowaniu

refundacyjnym, pełnomocnictwo w aktach sprawy.....

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

.....

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**

.....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<p><b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)</p>	<p><b>Uwagi</b></p>
<p>Str. 36</p>	<p><i>Dotyczy: minimalnej istotnej klinicznie różnicy w raportowanych punktach końcowych</i></p> <p>Przedstawione w badaniach punkty końcowe zostały oparte na szeroko stosowanych narzędziach do oceny stanu zdrowia pacjentów oraz określenia skuteczności leczenia. Narzędzia te obejmują aspekty choroby takie jak: nasilenie zmian skórnych, świąd, zaburzenia snu, obrzęk, lichenizacja, sączenie ran czy strupy. Oceniane objawy chorobowe są szczególnie ważne z perspektywy pacjentów, gdyż bezpośrednio odnoszą się do odczuwanych zaburzeń zdrowotnych. Pod tym względem punkty oceniane i przedstawione w badaniach są istotne klinicznie i ważne z perspektywy chorego.</p> <p>Za pomocą skal EASI oraz SCORAD przedstawiono odsetki pacjentów z poprawą objawów oraz nasilenia choroby w zakresie od 50% (SCORAD) do 90% (EASI) względem wartości wyjściowych. Tym samym należy uznać, że tak definiowane punkty są istotne klinicznie, a różnice między grupami są związane z odsetkiem chorych, u których istotna klinicznie poprawa jest obserwowana. Różnice w takim przypadku sprawdzają się do oceny statystycznej częstości obserwowanej poprawy a nie oceny istotności klinicznej.</p> <div data-bbox="306 1025 1396 1377" style="background-color: black; width: 100%; height: 157px; margin: 10px 0;"></div> <div data-bbox="306 1377 1396 1556" style="background-color: black; width: 100%; height: 80px; margin: 10px 0;"></div> <p>Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku pozostałych punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy, które opierają się na względnej poprawie wyniku danej skali, np. skali EASI.</p> <p><b>Należy jednak zaznaczyć, że w przedłożonym raporcie HTA uwzględniono wiele innych, istotnych punktów końcowych, w których ocena bezwzględnej poprawy nasilenia choroby oraz minimalnej klinicznie istotnej różnicy jest bardziej zasadna, np. poprawa nasilenia choroby mierzona skalą IGA (pierwszorzędowy punkt końcowy), skalą POEM czy ocena jakości życia skalą DLQI.</b></p>
<p>Str. 36</p>	<p><i>Dotyczy: pełnej oceny jakości życia pacjentów, szczególnie w obszarach związanych z depresją</i></p>

Oceniane w badaniu punkty końcowe oparte na skalach DLQI i HADS były punktami predefiniowanymi. DLQI stanowi kluczowe i dedykowane do oceny jakości życia w chorobach dermatologicznych narzędzie, które daje pełny obraz jakości życia we wnioskowanej populacji chorych w obszarach, których nie obejmuje generyczny kwestionariusz EQ-5D (np. nasilenie świądu). Skala HADS jest skalą dedykowaną do oceny depresji i lęku, przez co bezpośrednio dotyczy konsekwencji socjoekonomicznych opisanych w publikacjach Nowicki 2019a i Kaszania-Kocot 2014. Analiza oparta na dedykowanych narzędziach stanowi najlepsze z możliwych podejść analitycznych, dające możliwość najbardziej wiarygodnej weryfikacji wpływu technologii lekowej na jakość życia. Podejście takie jest zgodne z podejściem AOTMiT, przedstawionym w Analizach Weryfikacyjnych dla leków Cimzia oraz Skyrizi we wskazaniu umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy plackowatej (AWA Cimzia, AWA Skyrizi), a więc podobnie jak AZS chorobie dermatologicznej, w których jakość życia oceniana jest specyficznymi dla chorób dermatologicznych skalami, m.in. DLQI, a nie generycznym kwestionariuszem EQ-5D.

W obu ww. skalach (DLQI, HADS) oceny jakości życia chorych wykazano istotną statystycznie i klinicznie przewagę z terapii dupilumabem względem placebo. Należy zatem uznać, że **jakość życia chorych przedstawiona w badaniach dla dupilumabu obejmuje istotne dla pacjenta obszary choroby, w tym związane m.in. z depresją i lękiem.**

Należy również zaznaczyć, że ocena jakości życia kwestionariuszem EQ-5D, zgodnie z protokołem badań włączonych do analizy, miała eksploracyjny charakter, a wyniki nie zostały opublikowane (oprócz domeny ból/dyskomfort). Dlatego też punkt końcowy oparty na tym kwestionariuszu ma charakter addytywny. Ponadto, nie należy oczekiwać wpływu stosowania leku dupilumab na inne generyczne domeny oceniane kwestionariuszem EQ-5D, np. mobilność.

*Dotyczy: skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w badaniu fazy przedłużonej NCT01949311 (OLE)*




Na tej podstawie można przypuszczać, że w przypadku leczenia dupilumabem w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie, **długofalowe wyniki będą nie gorsze niż te obserwowane w badaniu NCT01949311 dla dawki 300 mg raz na tydzień.** Wspomniane badanie NCT01949311 zostało zaprojektowane oraz rozpoczęte przez rejestracją dupilumabu w omawianym wskazaniu, natomiast sam lek został zarejestrowany w dawkowaniu, w którym wykazuje najlepszy stosunek korzyści do bezpieczeństwa.

Str. 36

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



	
Str. 102- 103	<p>Wskazane w Analizie Weryfikacyjnej rekomendacje refundacyjne wydane przez PBAC (Australia) oraz CADTH (Kanada) zostały zaktualizowane odpowiednio w marcu 2020 oraz 24 kwietnia 2020 r. Nowe rekomendacje refundacyjne tych instytucji są pozytywne i zastępują poprzednie.</p> <p>Poniżej przedstawiono finalne zalecenia PBAC oraz CADTH:</p> <p><i>PBAC rekomenduje umieszczenie dupilumabu na liście leków refundowanych do leczenia pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą leków miejscowych.</i></p> <p>Źródło:  <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/files/dupilimumab-psd-march-2020.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/files/dupilimumab-psd-march-2020.pdf</a></p> <p><i>CADTH rekomenduje refundację dupilumabu w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą miejscowych leków na receptę lub gdy takie terapie nie są zalecane oraz w przypadku nawrotu choroby, nietolerancji lub przeciwwskazania do następujących terapii: fototerapia (jeżeli dostępna), metotreksat i cyklosporyna.</i></p> <p>Źródło:  <a href="https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0636%20Dupixent%20-%20CDEC%20Final%20%20Recommendation%20April%2024%2C%202020%20for%20posting.pdf">https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0636%20Dupixent%20-%20CDEC%20Final%20%20Recommendation%20April%2024%2C%202020%20for%20posting.pdf</a></p> <p><b>W związku z powyższym, wszystkie odnalezione i obowiązujące rekomendacje refundacyjne wydane przez agencje HTA oraz instytucje działające w ochronie zdrowia są pozytywne.</b> Należy przy tym zaznaczyć, że część rekomendacji refundacyjnych odnosi się do szerszej populacji niż wnioskowana, tj. pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim AZS, lub/i pacjentów w wieku 12 lat i starszych, co dodatkowo potwierdza uznanie skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w szerokim zakresie wskazań.</p> <p>Proponowane w Polsce zawężenie docelowej populacji chorych ma na celu udostępnienie dupilumabu pacjentom najbardziej potrzebującym, którzy mogliby odnieść największą korzyść z jego stosowania oraz zabezpieczenie budżetu płatnika publicznego.</p>
Uwaga ogólna	<p>Na chwilę obecną dupilumab w leczeniu AZS refundowany jest już w <b>22 na 31 krajów</b> Unii Europejskiej i EFTA, w tym <b>5. o zbliżonym do polski PKB</b> (<math>\pm 15\%</math>): Chorwacja, Estonia, Litwa, Łotwa, Portugalia.</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>

<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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

### a. Uwagi do analizy klinicznej

<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.

### 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.