

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.3.2019
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”

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.

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:

..... *dr. n. med. Tomasz MATUSZCZAK*

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

Produktu leczniczego: Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”

Czego dotyczy DKI⁴:

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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

² 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.)

³ 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.)

- 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 pożyciu⁵:

- 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 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.

.....

.....

.....

.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKİ

4.06.2020 dr n. med. Tomasz Matuszowski
specjalista alergologii
6362231

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

4.06.2020 dr n. med. Tomasz Matuszowski
specjalista alergologii
6362231

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
3.2	<p>problem zdrowotny HAE</p> <p>Sporo kontrowersji w mojej opinii jak przewodniczącego sekcji HAE przy Polskim Towarzystwie Alergologicznym budzi opis obrazu klinicznego zwłaszcza, iż doświadczenie kliniczne moje jak i całej grupy eksperckiej zajmującej się problemami HAE w Polsce pokazuje, że największym problemem chorych są obrzęki w obrębie jamy brzusznej. Stanowią one ponad 60% wszystkich obrzęków chorych z HAE. Dodatkowo objawy tych obrzęków przybierają często obraz tzw. ostrego brzucha, stanowiąc zagrożenie dla życia (w medycynie ostry brzuch z cechami często niedrożności czy perforacji jelit wymaga pilnej interwencji chirurgicznej, która w przypadku tej grupy chorych może zakończyć się zgonem). Obrzęk brzucha w przebiegu HAE prowadzi również do wstrząsu hipowolemicznego jako bezpośrednie zagrożenie życia.</p> <p>Drugim stanem stanowiącym bezpośrednie zagrożenie życia to obrzęk krtani jak również silne obrzęki w obrębie gardła jamy ustnej mogące zamknąć światło dróg oddechowych i doprowadzić do zgonu chorego.</p> <p>W Polsce co do obowiązujących zaleceń dotyczących HAE wydaje się, iż znaczące stanowisko zajęła Sekcja HAE przy PTA pod redakcją (Porębski i wsp. 2018 na łamach Alergologii Polskiej: „Postępowanie we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru inhibitora C1– stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Część I: klasyfikacja, patofizjologia, objawy kliniczne i rozpoznanie jak i część II Leczenie i zapobieganie napadom, monitorowanie choroby i postępowanie w sytuacjach szczególnych) opracowano tutaj pełne kryteria rozpoznania diagnostyki jak i leczenia chorych z HAE. Autorzy podają, że problemy obrzękowe z przewodu pokarmowego dotyczą w naszym kraju chorych z HAE, aż w 70 -80 %, a drugą grupę objawów potencjalnie najgroźniejszych dla życia stanowi obrzęki krtani i gardła.</p> <p>Podsumowując: obrzęki u chorych z HAE w znacznym procencie przypadków są zdecydowanie niespodziewane, gwałtowny, zaburzające codzienne czynności, ale przed wszystkim bardzo często powodują dysfunkcję wielu narządów i stanowią zagrożenie życia (wstrząs hipowolemiczny, asfiksja).</p>
3.6	<p>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</p> <p>Pod tabelą występuje komentarz dotyczący komparatorów dla lanadelumabu. Informacja, że odpowiednio częste przyjmowanie Berinertu (<i>dożylnie</i>) może stanowić formę profilaktyki długoterminowej. Zdanie to opiera się na wytycznych NICE oraz zaleceniach NHS England.</p> <p>Ponownie odwołam się do standardów w Polsce wydanych jako zalecenia sekcji HAE przy PTA. Publikacja naszych zaleceń pojawiła się w 2018 r. przed rejestracją lanadelumabu przez EMEA, nie uwzględnia nowo zarejestrowanych od tego czasu cząsteczek. Należy oczekiwać, że sytuacja ta w najbliższym czasie ulegnie zmianie, ale na pewno nie można Lanadalumabu porównywać do podawanego w sposób doraźny Berinertu.</p> <p>W Polsce Berinert refundowany celem „przerwywania ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego obejmującego gardło, krtani lub jamę brzuszną” oraz w profilaktyce krótkoterminowej przed</p>

	<p>zabiegami. Rejestracja taka jednoznacznie nie pozawala na (2x w tygodniu) podawanie leku – jako profilaktykę długoterminową zapobiegającą występowaniu napadów zagrażających życiu jak i poprawę codziennego życia każdego chorego z HAE. Lek ten ma wskazania przyjęte przez Ministerstwo Zdrowia i NFZ jak wyżej. Pacjenci muszą więc sami podejmować często decyzję w ostatniej chwili kiedy zagrożenie życia jest już bardzo bliskie - w punkcie 3.2 opiniujący stwierdzili, że „u pacjentów w każdym wieku uduszenie może nastąpić w ciągu 20 minut do 14 godzin od wystąpienia ataku HAE, bez względu na obecność objawów oddechowych w wywiadzie (EPAR 2018)” – uważam, iż to stwierdzenie jednoznacznie wskazuje jak ważna dla tej grupy chorych jest profilaktyka.</p> <p>Oczywiście co do skuteczności leczenia dożylną postacią Berinertu, są badania mówiące o jego skuteczności w terapii długoterminowej stosując lek 2x w tygodniu dożylnie 1000j. – problemem jest to, że lek dostępny jest w postaci liofilizatu, który musi być najpierw odpowiednio przygotowany i podany dożylnie co nie każdy pacjent jest w stanie sam wykonać. Poza tym długotrwała stała terapia dożylna również może stanowić znaczny problem techniczny jak i niesie ryzyko infekcji. Należy jednak pamiętać, iż profilaktyka długoterminowa z użyciem Berinertu podawanego drogą dożylną nie jest nigdzie zarejestrowana, natomiast forma podskórna, zarejestrowana przez EMEA w 2019 roku jest w Polsce niestety niedostępna. Lek podawany być musi w dawce 3000j 2x w tygodniu (zamiast 1000j podawanych dożylnie) – co znacząco zmienia też cenę takiej terapii.</p> <p>Podsumowując: Lanadelumab, lek podawany podskórnie co 2-4 tygodnie, nie ma odpowiadającego mu komparatora. Ludziki C1 Inhibitor Berinert jako jeden z najlepszych, jak i najszybciej działających leków stosowanych dożylnie do przerywania ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego w żaden sposób nie może być traktowany jako profilaktyka.</p>
4,3	<p>Komentarz agencji</p> <p>Chciałbym odnieść się do komentarzu „wyniki przedstawione przez Wnioskodawcę w części klinicznej mogą wskazywać na skuteczność kliniczną i akceptowalny profil bezpieczeństwa lanadelumabu w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków obrzęku naczynioruchowego.”</p> <p>Przyglądając się wynikom badania HELP (badanie rejestracyjne) jednoznacznie widać dużą skuteczność leczenia, bezpieczeństwo terapii jak i wpływ na poprawę jakości życia chorych.</p> <p>Ponad 44% chorych nie obserwowano ani jednego napadu od momentu pierwszego podania leku. Odsetek napadów ciężkich i umiarkowanych zmalał z 91,5% do 44,4%. Nie zapominajmy, że do badania włączono chorych o najcięższym przebiegu HAE. W badaniu brało udział 2 pacjentów z Polski, u których w trakcie leczenia (faza OLE badania HELP) również sami zaobserwować mogliśmy niezwykłą skuteczność tej terapii.</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

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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

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.