

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.64.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Leqvio (inklisiran) w ramach programu lekowego: „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inklisiranem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту 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 Konflikту 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 Konflikту 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 konflikту 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: Prof. Przemysław Mitkowski, I Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Leqvio (inklisiran) w ramach programu lekowego: „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inklisiranem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”

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 2021 r., poz. 523)

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 2021 r., poz. 1285 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- 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:

- X **nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 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

⁵ niepotrzebne skreślić

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.

Przemysław Mitkowski: Novartis - Honoraria za wykłady i konsultacje

.....

.....

.....

.....

.....

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

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	<p>Dotychczasowe leki stosowane w ramach programu terapeutycznego B.101 (Leczenie inhibitorami PCSK-9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25) – alirokumab i ewelokumab wymagają stosowania co dwa tygodnie. W przypadku inkisianu, ze względu na utrzymujący się wiele miesięcy efekt terapeutyczny poza drugą dawką leku przyjmowano po 3 miesiącach, kolejne dawki mogą być przyjmowane co 6 miesięcy. Taki schemat dawkowania ułatwia stosowanie się do zaleceń. Pacjenci ekstremalnego, bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka choroby miażdżycowej układu sercowo-naczyniowego mają zwykle wiele chorób towarzyszących i często mają rozpoznaną niewydolność serca co znacznie utrudnia przemieszczanie się do poradni w celu przyjęcia kolejnej dawki leku. Połączenie przyjęcia kolejnej dawki inkisiranu z wizytą kontrolą umożliwi ocenę osiągania celów terapeutycznych zarówno w zakresie osiągania docelowych stężeń cholesterolu LDL jak i innych celów klinicznych oraz korekty farmakoterapii.</p>
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne, tabela 9.	<p>Wytyczne sześciu polskich towarzystw naukowych z 2021 roku PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT DIAGNOSTYKI I LECZENIA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH W POLSCE 2021 (<i>Banach M. i wsp.: Lekarz POZ 4/2021</i>) wskazują możliwość zastosowania inkisiranu u pacjentów z dużym, bardzo dużym oraz ekstremalnym ryzykiem naczyniowym w połączeniu ze statynami i/lub ezetymibem o ile terapia ostatnimi dwoma lekami nie pozwala na uzyskanie celów terapeutycznych. Zgodnie z tymi wytycznymi (w ślad za decyzją EMA) inkisiran stosuje się w następujących wskazaniach: 1) u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową) lub dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety; 2) w skojarzeniu ze statyną lub statyną wraz z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów, u których nie można osiągnąć stężenia LDL-C będącego celem terapii w wyniku stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny; 3) samodzielnie bądź w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów nietolerujących statyn lub u pacjentów, u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane. Dodatkowo w tabeli 18 cytowanego dokumentu stosowanie inkisiranu jest zalecane w celu osiągnięcia celów terapeutycznych w grupach ekstremalnego, bardzo dużego i dużego ryzyka miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego w ramach prewencji wtórnej i pierwotnej. Dodatkowo rycina 9 dokumentu pokazuje schematy postępowania stawiając na równi wszystkie leki wpływające na białko PCSK9 (inhibitory PCSK9, inkisiran). W IV Deklaracja Sopotkiej również rekomenduje zastosowanie inkisiranu w połączeniu ze statynami i ezetymibem u pacjentów, którzy nie osiągają celów terapeutycznych po modyfikacji stylu życia oraz leczeniu statynami i ezetymibem. (Choroby Serca i Naczyń 2021, tom 18, nr 3, 95–120, DOI: 10.5603/ChSiN.2021.0011). W wytycznych ESC z 2021 roku</p>

	<p>dotyczących prewencji chorób układu sercowo naczyniowego (ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal (2021) doi:10.1093/eurheartj/ehab484) pojawia się informacja o inklisiranie – małym interferującym kwasie rybonukleinowym, który wykazał redukcję stężenia LDL-C o 50-55%, kiedy jest stosowany podskórnym, 2 razy do roku zarówno w połączeniu ze statyną jak i bez stosowania innych leków obniżających stężenie cholesterolu. Co istotne podkreślono praktyczny brak objawów niepożądanych. W komentarzu do wytycznych Ray et al. European Heart Journal, ehab718, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab718) pojawia się termin terapia ukierunkowana na białko PCSK9 (PCSK9 targeted therapy) obejmująca stosowanie PCSK9i lub inklisiranu w grupach bardzo wysokiego i ekstremalnego ryzyka.</p>
<p>4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia – Tabela 10 - Punkty końcowe</p>	<p>Związek pomiędzy obniżeniem stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) a wystąpieniem punktów końcowych takich jak: śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych został jednoznacznie potwierdzony w wielu badaniach klinicznych oraz metaanalizach. Szacuje się, że każde obniżenie LDL-C o 1 mmol/l (39 mg/dl) wiąże się z ok. 20% redukcją zdarzeń sercowo-naczyniowych. Obecnie trwające badania ORION-4 oraz seria badań VICTORION mają na celu udowodnienie wpływu inklisiranu w porównaniu do placebo na redukcję „twardych punktów końcowych” (śmiertelność, zdarzenia wieńcowe, zdarzenia mózgowo-naczyniowe). W badaniach ORION-9, -10, -11 udowodniono, że inklisiran podawany zgodnie ze schematem dawkowania powoduje zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL odpowiednio o 40, 51 i 46% w grupach: heterozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii, udowodnionej choroby miażdżycowej układu sercowo-naczyniowego oraz u pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego lub ekwiwalentem jej ryzyka (Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, Wijngaard PLJ, Curcio D, Jaros MJ, Leiter LA, Kastelein JJP; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1520-1530. doi: 10.1056/NEJMoa1913805. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32197277; Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1507-1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32187462). W metaanalizie badań ORION-9, -10, -11 (Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 2020 Nov 1;134:69-73. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.018. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32892993) stwierdzono średnią redukcję LDL-Ch o 50,5% oraz 24% redukcję wystąpienia MACE (major adverse cardiovascular events – duże zdarzenia sercowo-naczyniowe), przy braku istotnych różnic pomiędzy stosowaniem inklisiranu a placebo w częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Jedynie terapia inklisiraniem powodowała zwiększone ryzyko wystąpienia odczynów w miejscu wkłucia. Nie stwierdzono różnic w występowaniu zaburzeń funkcji wątroby oraz wzrostu stężenia kinazy kreatynowej.</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

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

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.