

**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>	AOTMiT-OT-4350-27/2015
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniach: 1. hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL $\geq$ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH); 2. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL $\geq$ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP); 3. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL $\geq$ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI+SP)

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. I. Krasickiego 26, 02-611 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:** .....Andrzej Dziukała

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

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

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości  
dotyczącego: .....

<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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 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 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- 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 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 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.

..... Ja, Andrzej Dziukała, niniejszym oświadczam, że wykonuję zajęcia zarobkowe dla firmy Amgen będącej wnioskodawcą na podstawie umowy o pracę. Jednocześnie oświadczam, że ani ja ani żaden z członków mojej rodziny nie posiada żadnych związków z członkami Rady Przejrzystości, ani osobami, które zlecono przygotowanie ekspertyz i innych opracowań, ani z ich małżonkami, zstępnymi i wstępnymi w linii prostej ani z osobami, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu.

.....

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKl 22.12.2015r.

Andrzej Dziukala

PROKURENT  
Amgen Sp. z o.o.

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 3.1.2.3 str. 13; Rozdz. 4.1.1 str. 34	<p>Mając na uwadze częstość występowania homozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH), tj. ok. 1 na 1 000 000 żywych urodzeń oraz opinię eksperta wskazującego, że w Polsce aktualnie nie jest możliwe wskazania chorych z taką postacią choroby, <b>wnioskowana populacja obejmuje wyłącznie chorych z postacią heterozygotyczną</b>. Tym samym w analizach nie przeprowadzono formalnej oceny technologii medycznej w populacji chorych z HoFH.</p>
Rozdz. 4.3 str. 59	<p>Redukcja stężenia LDL-C stanowi główny cel leczenia hipercholesterolemii m.in. według wytycznych Rady Redakcyjnej Polskiego Forum Profilaktyki Układu Krążenia (PFP)<sup>i,z</sup> 2012 r., wytycznych panelu ekspertów (<i>Expert Dyslipidemia Panel</i>) Międzynarodowego Towarzystwa Miażdżycowego (ang. <i>International Atherosclerosis Society, IAS</i>) z 2014 r.<sup>ii</sup> oraz wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (ang. <i>European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society, ESC/EAS 2011</i>).<sup>iii,iv</sup></p> <p>Według danych pochodzących z metaanalizy 26 badań randomizowanych (90 056 chorych) <b>obniżeniu LDL-C o każde 1,0 mmol/l (~40 mg/dl) odpowiada 22-procentowa redukcja śmiertelności i chorobowości z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego</b>.<sup>iii,iv,v</sup> Według wyników innej metaanalizy (148 321 pacjentów) redukcja stężenia LDL-C o 1,0 mmol/l zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej w ciągu 6 lat aż do 36% niezależnie od wyjściowego poziomu ryzyka.<sup>vi</sup> 10-procentowa redukcja stężenia cholesterolu u 40-lątka wiąże się z 50-procentowym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia choroby serca w ciągu najbliższych 5 lat. U 70-lątka taka sama redukcja przyniesie 20-procentowe zmniejszenie ryzyka.<sup>vii</sup> Liczne metaanalizy potwierdziły również, że obniżenie stężenia LDL-C przy pomocy leków innych niż statyny prowadzi do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego.<sup>viii,ix,x,xi</sup></p> <p>Tym samym wykazano związek surogatu z klinicznie istotnymi punktami końcowymi, i można z dużym prawdopodobieństwem wnioskować, że uzyskana w trakcie leczenia ewolokumabem redukcja poziomu LDL przełoży się na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego.</p>
Rozdz. 4.3 str. 59	<p>W najbardziej przekrojowych badaniach OSLER-1 i OSLER-2, które stanowiły kontynuację wszystkich badań fazy II i III przeprowadzonych dla ewolokumabu obserwowano łącznie 4 zgony w grupie 2 978 chorych leczonych ewolokumabem <b>(0,14%)</b> oraz 6 zgonów w grupie 1 489 chorych leczonych alternatywnie <b>(0,41%)</b> – RR=0,33 (94%CI: 0,09; 1,18).</p> <p>Mediana okresu obserwacji wyniosła 11,1 miesiąca, i nie wykazano żadnego negatywnego wpływ na śmiertelność, co daje podstawy do wnioskowania o</p>

	bezpieczeństwa terapii.
Rozdz. 4.3 str. 60	Należy również wskazać, że raportowane w badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane nie powinny być wyłączną przesłanką do oceny bezpieczeństwa, ze względu na brak analizy związku przyczynowo - skutkowego między zdarzeniem niepożądanym a stosowanym lekiem. Taką ocenę prowadzi Europejska Agencja Leków (EMA), kwalifikując zdarzenia niepożądane, jako działanie niepożądane leku.  Rozbieżności między dokumentami kompleksowo przedstawionymi w analizie mogą wynikać z liczby badań klinicznych włączonych do analizy oraz długości obserwacji w poszczególnych opracowaniach.
Rozdz. 6.3.1 str. 87	W analizie wpływu na budżet wykorzystano najbardziej wiarygodne dane epidemiologiczne dostępne w Polsce – minimalizując obciążenie błędem. Niemniej przedstawienie analizy w horyzoncie 5- letnim daje możliwość zarządzania ryzykiem związanym z niepewnością oszacowania i np. przyjęcie w skrajnym wariacie liczebności populacji docelowej w momencie zakładanej stabilizacji rynku (w 5 roku analizy).
Rozdz. 6.3.1 str. 89 Rozdz. 6.3.3 str. 91	Przyjęty w analizie horyzont 5-letni wynika wprost z Rozporządzenie MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych, gdzie perspektywę czasową zdefiniowano jako obejmującą przewidywany przedział czasu <b>wystarczający do ustalenia równowagi na rynku</b> i nie krótszy niż 2 lata. Dłuższy horyzont czasowy analizy niż okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej wynika z przewidywanych powolnych procesów rozprzestrzeniania się innowacyjnej technologii lekowej (m.in. ze względu na specyfikę choroby przewlekłej czy drogę podania), w tym etap edukacji lekarzy i pacjentów, tym samym dłuższego czasu do ustalenia równowagi na rynku.  W przypadku braku dostępności dla chorego innych leków z grupy PCK5-9, których dostępność założono w trakcie opracowywania analizy wpływu na budżet, oszacowana docelowa liczebność populacji chorych, może być proporcjonalnie większa (udział ewolokumabu w rynku – 100%).
Rozdz. 10 str. 97	Dane dotyczące obrotu leku w innych państwach były aktualne na dzień złożenia wniosku. Obecnie lek jest w sprzedaży w krajach Unii Europejskiej w tym również w Polsce.

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

<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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

<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.

---

<sup>i</sup> PFP. Wytyczne Rady Redakcyjnej PFP dotyczący dyslipidemii (Aktualizacja 03.2012). <http://www.pfp.edu.pl/index.php?id=wytlipidy2> [stan na 16.04.2015 r.].

<sup>ii</sup> Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia—full report. *J Clin Lipidol.* 2014 Jan-Feb;8(1):29-60.

<sup>iii</sup> Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach. Grupa Robocza do spraw postępowania w dyslipidemiach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (EAS). Opracowane przy specjalnym udziale Europejskiego Towarzystwa Prewencji Sercowo-Naczyniowej i Rehabilitacji. *Kardiol. Pol.* 2011; 69, supl. IV: 143-200, tłumaczenie polskie.

<sup>iv</sup> Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* (2011) 32, 1769–1818.

- 
- <sup>v</sup> Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
- <sup>vi</sup> Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003 Jun 28;326(7404):1423.
- <sup>vii</sup> World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458_eng.pdf?ua=1) [stan na 20.03.2015 r.].
- <sup>viii</sup> Sniderman A, Thanassoulis G, Couture P, Williams K, Alam A, Furberg CD. Is lower and lower better and better? A re-evaluation of the evidence from the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis for low-density lipoprotein lowering. *J Clin Lipidol*. 2012 Jul-Aug;6(4):303-9.
- <sup>ix</sup> De Caterina R, Scarano M, Marfisi R, Lucisano G, Palma F, Tataschiere A, Marchioli R. Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jan 19;55(3):198-211.
- <sup>x</sup> Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, Hulot JS, Sanchez P, Lechat P. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2003 Mar 24;163(6):669-76.
- <sup>xi</sup> Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Nov 15;46(10):1855-62.