

TECHNOLOGII MEDYCZNYCH
Wpł. 2019 -12- 12 Wysł.

TECHNOLOGII MEDYCZNYCH
I TARYFIKACJI
2019 -12- 12
Słonecznik Główny
lp. z kontr.wpł.
liczba zał.

3464/18
**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

9639
ay.

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.57.2019
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej”.

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 przesać 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:

Marlena Broncel

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej”

Czego dotyczy DKI⁴:

- 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

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 2018 r., poz. 1510 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 2018 r., poz. 1510 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 pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)*

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)*, tj.:

- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym 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 spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
- prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym 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.

Wykłady dla firmy Amgen

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKJ

10.12.2019 *Marlena Broncel*

*prof. dr hab. n. med. Marlena Broncel
specjalista chorób wewnętrznych
i farmakologii klinicznej
5 7 6 7 4 5 2*

⁵ niepotrzebne skreślić

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

10.12.2019 *Marlena Broncel*

prof. dr hab. n. med. Marlena Broncel
specjalista chorób wewnętrznych
i farmakologii klinicznej
5767452

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
3.2 Str.14	<p>Pisząc o problemie zdrowotnym związanym z miażdżycą nie można pominąć ważnej kwestii zaburzeń lipidowych, które nadal pozostają głównym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy LDL cholesterol (LDL-C) nie jest jedynie biomarkerem zwiększonego ryzyka, ale czynnikiem sprawczym w patofizjologii chorób sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy.</p> <p>Ważnym czynnikiem determinującym wystąpienie i postęp miażdżycy jest skumulowane narażenie na wysokie stężenie LDL. Im niższe stężenie LDL-C zostanie osiągnięte (statyna +ezetymib+iPCSK9) tym większa korzyść kliniczna. Zarówno względne zmniejszenie ryzyka, jak i bezwzględne zmniejszenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych są związane z wielkością obniżenia stężenia LDL-C. Wyniki badań genetycznych, prospektywnych, badań z randomizacją mendlowską potwierdziły, że wysokie stężenie LDL-C zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe. Zastosowanie zaś intensywnego leczenia hipolipemizującego zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe. Celem terapii zaburzeń lipidowych nie są wyniki lipidogramu ale redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dlatego też tak ważne jest stosowanie terapii o udowodnionej w badaniach skuteczności klinicznej. W wybranych populacjach pacjentów taką terapią jest bez wątpienia skojarzenie statyny z ezetymibem i iPCSK9.</p> <p>Ference BA et al. Eur Heart J. 2017 Aug 21;38(32):2459-2472.</p>
3.4.1 Str.18 Tabela 6 ESC/EAS 2016	<p>We wrześniu 2019 w Paryżu odbył się kongres Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego podczas którego zostały ogłoszone nowe wytyczne leczenia zaburzeń lipidowych ESC/EAS. Z punktu widzenia klinicznego pojawiło się kilka ważnych nowości a wśród nich nowe docelowe stężenia LDL, nie-HDL, apoB w zależności od grupy ryzyka sercowo-naczyniowego oraz nowe zasady skojarzonej terapii hipolipemizującej. Przede wszystkim wzrosła rola leczenia skojarzonego dyslipidemii rozumiana nie tylko jako terapia dwulekowa (statyna+ezetymib, ale również jako terapia trójlekowa: statyna, ezetymib i inhibitor PCSK9 (iPCSK9). Obecnie dołączenie iPCSK9 zaleca się w prewencji wtórnej u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka, którzy nie osiągają docelowego stężenia LDL-C pomimo optymalnej terapii statyną i ezetymibem oraz u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną z chorobą sercowo-naczyniową lub z jednym głównym czynnikiem ryzyka (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności A). Pozycja iPCSK9 została bez wątpienia ugruntowana. Jeszcze do niedawna wytyczne (ESC/EAS 2016) wskazywały, że iPCSK9 można rozważyć u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego z utrzymującym się dużym stężeniem LDL-C pomimo leczenia statyną w</p>

	<p>połączeniu z ezetymibem (klasa zaleceń IIB, poziom wiarygodności C). W odniesieniu do wytycznych ESC/EAS 2019 każdy lekarz klinicysta jest zobligowany do zalecenia terapii iPCSK9 w grupie pacjentów w prewencji wtórnej bez osiągniętego celu terapeutycznego LDL-C. Ponadto w wytycznych pojawił się jeszcze jeden istotny zapis, że u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW), u których nie osiągnięto docelowego stężenie LDL pomimo leczenia maksymalnie tolerowanymi dawkami statyny i ezetymibu należy rozważyć dołączenie iPCSK9 jak najwcześniej po incydencie (w trakcie hospitalizacji, jeżeli jest to możliwe) (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności C). W takiej sytuacji można tylko mieć nadzieję, że czynnik kosztowy terapii tymi lekami nie będzie jedynym argumentem w naszym kraju przemawiającym za brakiem inicjowania i kontynuacji tego rodzaju leczenia. W aspekcie wyników badań FOURIER i ODYSSEY OUTCOMES terapia iPCSK9 jest terapią ratującą życie chorym z postępującą miażdżycą, po przebytych zawałach serca. Niepodjęcie leczenia iPCSK9 w takiej sytuacji nie różni się niczym od zaniechania np. terapii antybiotykiem w posocznicy; terapii przeciwplatek w ostrych zespołach wieńcowych, terapii przeciwkrzepliwiej w migotaniu przedsionków, żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej itp.</p>
<p>3.6 Str.19</p>	<p>O tym jak potrzebne są iPCSK9 (w tym ewolokumab o udowodnionej skuteczności klinicznej w dużym, randomizowanym badaniu FOURIER) świadczy tabela 7, która przedstawia zaledwie jednego tylko komparatora: statynę w maksymalnie tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem. Zgodnie z rekomendacjami ESC/EAS 2019 kolejnym krokiem przy braku dostatecznej redukcji LDL jest dołączenie iPCSK9. U pacjentów po zawałach serca eskalacja leczenia z monoterapii statyną do terapii trójlekowej (statyna+ezetymib+iPCSK9) powinna nastąpić w ciągu 8-12 tygodni.</p>

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

2. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

<p>Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)</p>	<p>Uwagi</p>
---	---------------------

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 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

<p>4.1.3 Str.22</p>	<p>Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie z randomizacją FOURIER. Warto nadmienić, że wyniki tego badania w sposób jednoznaczny potwierdziły słuszność obniżenia docelowych wartości LDL poniżej 55 mg/dl w nowych wytycznych ESC/EAS2019. Średni poziom LDL w badaniu FOURIER na poziomie 30mg/dl związany był z istotną redukcją śmiertelności sercowo-naczyniowej, zawałów serca, udarów, niestabilnej dusznicy, zabiegów rewaskularyzacyjnych w porównaniu do grupy chorych leczonych mniej intensywnie (statyna ±ezetymib) (średni LDL-92 mg/dL). Wyniki badania FOURIER stanowią niepodważalne dowody na konieczność intensywnego leczenia hipolipemizującego w grupie chorych bardzo wysokiego ryzyka. Wydaje się, że sama terapia skojarzona statyny z ezetymibem u większości chorych będzie nie wystarczająca. Niezbędne staje się zastosowanie iPCSK9 np. ewolokumabu. Brak zaś refundacji dla iPCSK9 pozbawia naszych pacjentów skutecznej, bezpiecznej ratunkowej terapii.</p> <p>Warto nadmienić, że dysponujemy wynikami badania EVOCAPS (<i>Evolocumab for early reduction of LDL-cholesterol levels in patients with ACS</i>)-Konstantinos C i wsp. JACC 2019, które wskazują na wysoką skuteczność hipolipemizującą ewolokumabu dodanego do atorwastatyny 40mg u chorych z STEMI w ciągu 24h, nSTEMI w ciągu 72h. Redukcja LDL-C w grupie leczonych ewolokumabem i statyną wyniosła 77,1% a grupie statyną +placebo -35,4%. Docelowe stężenie LDL-C poniżej 55 mg/dl po 8 tygodniach obserwacji osiągnięto w grupie z ewolokumabem +ATO 40 u 90% chorych, zaś w grupie leczonych tylko ATO 40mg zaledwie u 10,7%. Wyniki tego badania w aspekcie nowych celów terapeutycznych wskazują jak ważną rolę odgrywa ewolokumab u pacjentów z OZW.</p>
<p>4.2.1.1 Str.26</p>	<p>Dla lekarza klinicysty-praktyka w odniesieniu do kosztów terapii iPCSK9, istotną informacją wynikającą z badania FOURIER, jest populacja chorych w prewencji wtórnej, która odniesie największe korzyści z leczenia ewolokumabem. Z pewnością są to chorzy po przebytych co najmniej 2 incydentach sercowo-naczyniowych w okresie nie dłuższym niż 2 lata, z wielonaczyniową chorobą tętnic wieńcowych, bądź wielołożyskową miażdżycą (np. zajęte łożysko naczyniowe tętnic wieńcowych +tętnic szyjnych bądź tętnic kończyn dolnych). Wówczas wskaźnik NNT (number need to treat) jest niski i z punktu widzenia ekonomicznego akceptowalny. Na przykład u chorych z zawałem serca (poniżej 2lat) leczonych ewolokumabem NNT wynosi 35, a u chorych z zawałem serca powyżej 2 lat skuteczność kliniczna terapii zmniejsza się (NNT-101). U chorych z wielonaczyniową chorobą tętnic NNT= 29 w porównaniu do choroby jednonaczyniowej NNT=78. Bez wątplenia chorzy bardzo wysokiego ryzyka wymagają większej bezwzględnej redukcji stężenia LDL. A taką redukcję może zapewnić tylko i wyłącznie dołączenie iPCSK9 (np. ewolokumabu) do terapii statyną i ezetymibem .</p>

	Sabatine MS Circulation 2018; 138:756-66.
--	---

* 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

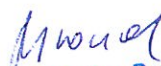
Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* 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.


 prof. dr hab. n. med. Marlena Broncel
 specjalista chorób wewnętrznych
 i farmakologii klinicznej
 5 7 6 7 4 5 2