

**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 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: ADAM WITKOWSKI

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.

.....

.....

.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

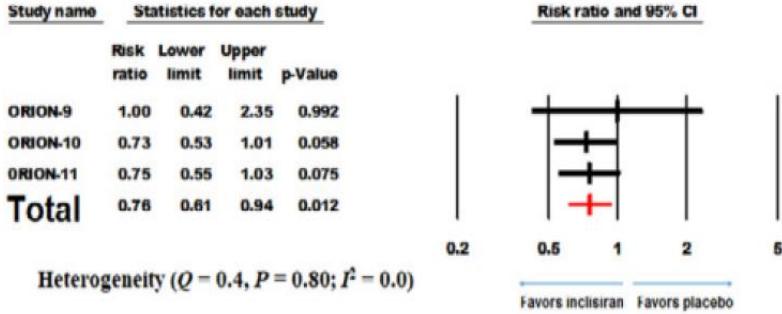
.....

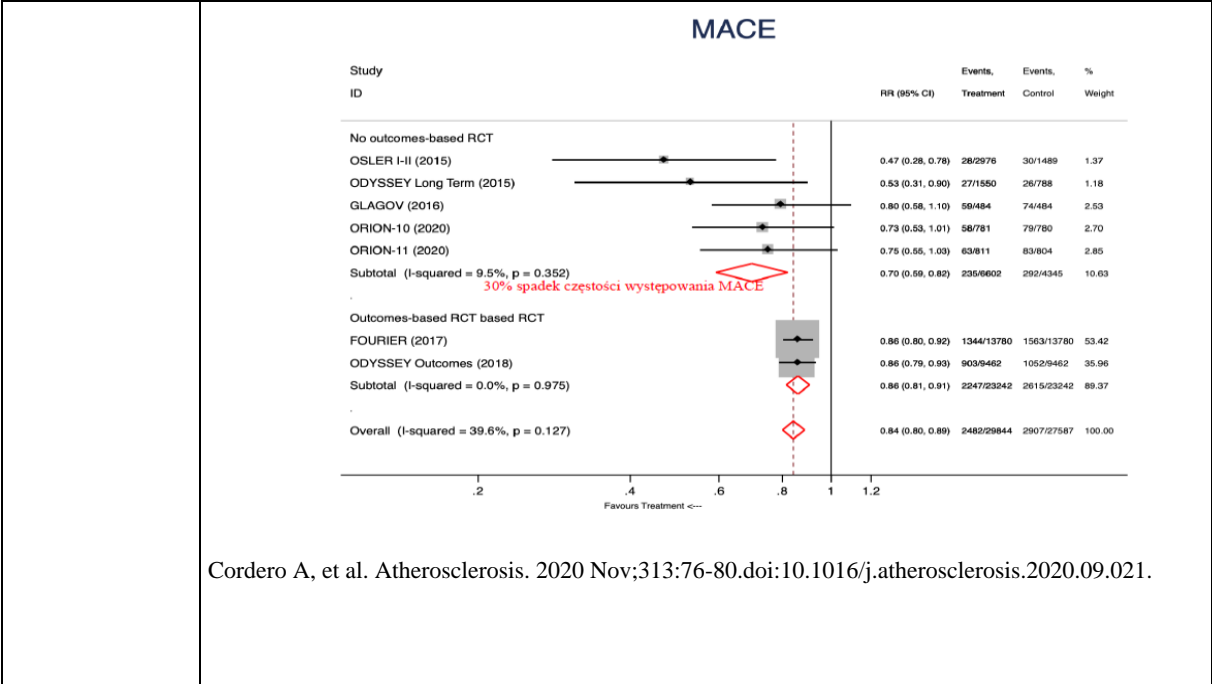
Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 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																																
Strona 19 „Istotny klinicznie punkt końcowy”	<p>W przypadku chorób kardiologicznych najważniejsze jest zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego, a co za tym idzie ryzyka zgonu związanego z incydem sercowo-naczyniowym, hospitalizacji, kolejnego incydemu sercowo-naczyniowego czy niewydolności serca. Obniżenie poziomu LDL-C jest jednym z najłatwiej modyfikowalnych czynników ryzyka, a dowody naukowe wskazują, że każde jego obniżenie o 1 mmol/L obniża ryzyko sercowo-naczyniowe aż o 23%. (<i>Silverman MG, et al. JAMA. 2016;316(12):1289-1297</i>)</p> <p>Obecnie trwają badania ORION-4 oraz Victorion-2-Prevent, które mają pokazać bezpośredni wpływ inkisiranu na twarde punkty końcowe. W międzyczasie jednak można wnioskować o wpływie inkisiranu na twarde punkty końcowe na podstawie metaanaliz:</p> <ul style="list-style-type: none"> trzech badań trzeciej fazy: ORION-9, -10, -11, która wykazała, że zastosowanie inkisiranu związane jest ze statystycznie istotnym zmniejszeniem odsetka częstości występowania MACE (ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>) takich jak udar, zawał, czy zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych o 24%. <p>B: MACE</p>  <table border="1" data-bbox="491 1205 829 1429"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study name</th> <th colspan="4">Statistics for each study</th> <th rowspan="2">Risk ratio and 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Risk ratio</th> <th>Lower limit</th> <th>Upper limit</th> <th>p-Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ORION-9</td> <td>1.00</td> <td>0.42</td> <td>2.35</td> <td>0.992</td> <td rowspan="3">[Forest plot showing risk ratios and 95% CIs for ORION-9, ORION-10, ORION-11, and Total. The x-axis is on a log scale from 0.2 to 5. A vertical line is at 1.0. The plot favors inkisiran.]</td> </tr> <tr> <td>ORION-10</td> <td>0.73</td> <td>0.53</td> <td>1.01</td> <td>0.058</td> </tr> <tr> <td>ORION-11</td> <td>0.75</td> <td>0.55</td> <td>1.03</td> <td>0.075</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>0.76</td> <td>0.61</td> <td>0.94</td> <td>0.012</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity ($Q = 0.4, P = 0.80; I^2 = 0.0$)</p> <p><i>Khan S. A. i wsp. Am J Cardiol 2020; 134: 69-73</i></p> <ul style="list-style-type: none"> badania II i III fazy dla inhibitorów PCSK9 oraz badań ORION 10 i 11 dla inkisiranu, która wykazała wpływ inkisiranu na częstość występowania MACE szacowany na ok. 30% - podobny do poziomu redukcji przy użyciu inhibitorów PCSK9. 	Study name	Statistics for each study				Risk ratio and 95% CI	Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	ORION-9	1.00	0.42	2.35	0.992	[Forest plot showing risk ratios and 95% CIs for ORION-9, ORION-10, ORION-11, and Total. The x-axis is on a log scale from 0.2 to 5. A vertical line is at 1.0. The plot favors inkisiran.]	ORION-10	0.73	0.53	1.01	0.058	ORION-11	0.75	0.55	1.03	0.075	Total	0.76	0.61	0.94	0.012	
Study name	Statistics for each study				Risk ratio and 95% CI																												
	Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value																													
ORION-9	1.00	0.42	2.35	0.992	[Forest plot showing risk ratios and 95% CIs for ORION-9, ORION-10, ORION-11, and Total. The x-axis is on a log scale from 0.2 to 5. A vertical line is at 1.0. The plot favors inkisiran.]																												
ORION-10	0.73	0.53	1.01	0.058																													
ORION-11	0.75	0.55	1.03	0.075																													
Total	0.76	0.61	0.94	0.012																													



Cordero A, et al. Atherosclerosis. 2020 Nov;313:76-80.doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.021.

W 2021 zostały opublikowane wytyczne sześciu towarzystw naukowych, w tym PTL oraz PTK, wskazujące miejsce zastosowania inkalisiranu u pacjentów z hipercholesterolemią:

Tabela 24. Rekomendacje dotyczące stosowania inkalisiranu

Rekomendacja	Klasa	Poziom
Włączenie inkalisiranu można rozważyć u pacjentów z ASCVD i/lub FH, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu.	IIb	B
Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownej próbie), można rozważyć leczenie z zastosowaniem inkalisiranu.	IIb	C
U pacjentów bardzo wysokiego ryzyka w prewencji pierwotnej lub wtórnej, którzy nie przestrzegają zaleceń leczenia hipolipemizującego lub nie wyrażają zgody na to leczenie, można rozważyć leczenie z zastosowaniem inkalisiranu.	IIb	C

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Banach M. i wsp. PoLA/KLRwP/PSC/PSLD/PSD/PSH Guidelines on the diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021; Arch Med Sci 2021)

Oraz potencjalnych kombinacji z innymi terapiami u pacjentów bardzo dużego i ekstremalnego ryzyka.

Tabela 18. Rekomendacje dotyczące intensywności leczenia hipolipemizującego z uwzględnieniem terapii skojarzonej w zależności od grupy ryzyka sercowo-naczyniowego

Grupa ryzyka	LDL-C	nie-HDL-C	Rodzaj terapii
Ekstremalne ryzyko	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l)	< 70 mg/dl (1,8 mmol/l)	Ekstremalnie intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL o 80–85%) atorwastatyna 40–80 mg/d + alirokumab/ewolokumab rosuwastatyna 20–40 mg/d + alirokumab/ewolokumab atorwastatyna 40–80 mg/d + ezetymib 10 mg/d + alirokumab/ewolokumab rosuwastatyna 20–40 mg/d + ezetymib 10 mg/d + alirokumab/ewolokumab atorwastatyna 40–80 mg/d + inkalisiran 300 mg co 3–6 miesięcy ¹ rosuwastatyna 20–40 mg/d + inkalisiran 300 mg co 3–6 miesięcy

Grupa ryzyka	LDL-C	nie-HDL-C	Rodzaj terapii
Bardzo duże ryzyko	< 55 mg/dl (1,4 mmol/l) oraz obniżenie wyjściowego cholesterolu LDL-C ≥ 50%	< 85 mg/dl (< 2,2 mmol/l)	Bardzo intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL-C 60–80%) atorwastatyna 40–80 mg/d + ezetymib 10 mg/d rosuwastatyna 20–40 mg/d + ezetymib 10 mg/d atorwastatyna 40–80 mg/d + ezetymib 10 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d ² rosuwastatyna 20–40 mg/d + ezetymib 10 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d rosuwastatyna 10 mg + ezetymib 10 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d* atorwastatyna 20 mg + ezetymib 10 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d alirokumab 150 mg co 2 tygodnie ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie rosuwastatyna 5–10 mg/d (+ ezetymib 10 mg/d) + alirokumab/ewolokumab/inklisiran atorwastatyna 10–20 mg/d (+ ezetymib 10 mg/d) + alirokumab/ewolokumab/inklisiran simwastatyna 20–40 mg/d (+ ezetymib 10 mg/d) + alirokumab/ewolokumab/inklisiran
Duże ryzyko	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) oraz obniżenie wyjściowego cholesterolu LDL-C ≥ 50%	< 100 mg/dl (< 2,5 mmol/l)	Intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL-C o 50–60%) atorwastatyna 40–80 mg/d rosuwastatyna 20–40 mg/d rosuwastatyna 5–10 mg/d + ezetymib 10 mg/d atorwastatyna 10–20 mg/d + ezetymib 10 mg/d pitawastatyna 4 mg + ezetymib 10 mg/d simwastatyna 20–40 mg/d + ezetymib 10 mg/d prawastatyna 40 mg/d + ezetymib 10 mg/d lowastatyna 40 mg/d + ezetymib 10 mg/d fluwastatyna 80 mg/d + ezetymib 10 mg/d inklisiran 300 mg co 3–6 miesięcy

Inklisiran wymieniany jest również w wytycznych europejskich: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC); European Heart Journal, Volume 42, Issue 34, 7 September 2021, Pages 3227–3337

W komentarzu do wytycznych ECS 2021 (Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients; K.K. Ray *et al.* European Heart Journal, ehab718) inklisiran pojawia się w schemacie terapeutycznym rekomendowanym dla pacjentów bardzo wysokiego i ekstremalnego ryzyka.

	<p>Figure 1 Simplified treatment algorithm for very high-risk patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Combination therapy = intensive statin therapy + ezetimibe. In statin-intolerant patients consider ezetimibe + bempedoic acid or ezetimibe + PCSK9 targeted therapy. ⁸Extremely high-risk patient defined as having one of the following characteristics: post-acute coronary syndrome and a history of another vascular event in last 2 years; post-acute coronary syndrome and presence of peripheral artery disease or polyvascular disease; post-acute coronary syndrome and coexistent multivessel coronary artery disease; and post-acute coronary syndrome and familial hypercholesterolaemia. ¹⁵ [#]PCSK9 targeted therapy = monoclonal antibodies directed against PCSK9 (alirocumab or evolocumab) or PCSK9 siRNA therapy (inclisiran). The availability of bempedoic acid and PCSK9 siRNA therapy may vary between countries.</p>
Strona 10 „Dawkowanie”	<p>Obok skuteczności terapii schemat dawkowania jest ważnym elementem mającym wpływ osiągnięcie sukcesu terapeutycznego. Rzadsze dawkowanie sprzyja poprawie compliance oraz adherencji do terapii. Dawkowanie inklisiranu co 6 miesięcy doskonale wpisuje się w te oczekiwania. Podawanie leku przez fachowy personel daje gwarancje prawidłowego przyjęcia pełnej dawki, a pacjentowi pozwala na komfort 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

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

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.)

--	--

* 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.

