



Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.7.2017
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”.

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 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:

.....
Małgorzata Dupliwiec

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

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

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępного lub wstępного w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

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

² 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.)

³ 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.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

- ┌ **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 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.

Udział w Advisory Board Sanofi
wybiady dla firmy sanofi

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI 12.01.2018 Myśliwiec Małgorzata

K I E R O W N I K
Katedry i Kliniki Pediatrii,
Diabetologii i Endokrynologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
prof. dr hab. n. med. Małgorzata Myśliwiec

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdział 4.1.3.2 str. 28</p> <p>Rozdział 4.2.1.1 str. 30</p> <p>Rozdział. 4.3 str. 40</p> <p>Rozdział 11 str. 74</p>	<p>W badaniach nie analizowano żadnych twardych punktów końcowych takich jak np. OS. Wszystkie punkty końcowe w badaniach włączonych do analizy są surogatami, brak twardych punktów końcowych.</p> <p>Związek przyczynowo skutkowy między stężeniem cholesterolu LDL (LDL-C), a ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy nie budzi wątpliwości. Został on udowodniony i dobrze udokumentowany. Fakt ten potwierdza Stanowisko opublikowane 2017 roku w European Heart Journal: Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel.</p> <p>Dowodów na występowanie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stężeniem LDL-C, a ryzykiem sercowo-naczyniowym dostarczają wyniki badań genetycznych, prospektywnych epidemiologicznych badań kohortowych, jak i badań klinicznych obejmujących leki hipolipemizujące. Udowodniono, że wysokie stężenie LDL-C łączy się ze wzrostem ryzyka wystąpienia i progresji chorób sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy. Obniżenie stężenia LDL-C, to redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego względnego i bezwzględnego. Ważne jest jak najwcześniejsze i jak największe obniżenie stężenia LDL-C u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (szczególnie pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną). Na fakt potrzeby jak najwcześniejszego (rozpoczynanego już w dzieciństwie) i intensywnego leczenia pacjentów z rodzinną postacią hipercholesterolemii wskazuje też opublikowane również w European Heart Journal w 2013 roku Stanowisko: European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society.² Wczesne rozpoznanie i wcześniej rozpoczęte intensywne leczenie obniżające stężenie cholesterolu pozwala u tych chorych obniżyć ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy do ryzyka występującego w populacji ogólnej (bez rodzinnej hipercholesterolemii).</p> <p>1. Ference BA et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017 Aug 21;38(32):2459-2472. 2. Nordestgaard BG et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2013;34:3478–3490</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2 str. 28</p>	<p>Populacja pacjentów w uwzględnionych badaniach jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana.</p>

Rozdział 12
Tabela 52
str 79

Program badawczy leku (ODYSSEY) jest bardzo szeroki i obejmuje kilkanaście badań dotyczących pacjentów z hipercholesterolemią z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Cztery badania programu ODYSSEY dedykowane zostały pacjentom z największymi aktualnie niezaspokojonymi potrzebami medycznymi tj. pacjentom z hipercholesterolemią rodzinną. Grupa pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną objęta dedykowanymi projektami z zastosowaniem leku Praluent stanowi najliczniejszą dotychczas przebadaną w ramach programów rozwojowych leków.

Hipercholesterolemia rodzinna (FH - familial hypercholesterolemia) jest ciężką chorobą uwarunkowaną genetycznie, charakteryzującą się uwarunkowanym genetycznie wysokim stężeniem cholesterolu lipoprotein o małej gęstości (LDL-C). FH powoduje przedwczesny rozwój miażdżycy i jej konsekwencji w postaci incydentów sercowo-naczyniowych. Ryzyko przedwczesnego wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy u pacjentów z FH jest średnio 3-13 razy wyższe w porównaniu do osób z prawidłowym stężeniem LDL-C, a śmiertelność z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie wiekowej pomiędzy 20, a 30 rokiem życia jest 100 razy większa niż w ogólnej populacji. Wczesna identyfikacja pacjentów z FH i wcześnie rozpoczęte skuteczne leczenie hipolipemizujące pozwalają na zmniejszenie częstości incydentów sercowo-naczyniowych, istotną redukcję śmiertelności oraz umożliwiają osiągnięcie przez pacjentów z FH oczekiwanej długości życia dla populacji ogólnej. Zgodnie z wytycznymi the European Atherosclerosis Society (EAS) i European Society of Cardiology (ESC), polskimi wytycznymi i stanowiskami ekspertów wskazane zostały docelowe wartości stężenia LDL-C, jako cel terapeutyczny dla leczenia hipolipemizującego. Redukcja ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych jest bowiem bezpośrednio związana z obniżeniem stężenia LDL-C.

W przypadku pacjentów z FH osiągnięcie docelowych stężeń LDL-C i w konsekwencji redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, nie jest możliwe przy modyfikacji stylu życia i zastosowaniu odpowiedniej diety. Pacjenci wymagają stosowania intensywnej farmakoterapii. Niestety niewielu chorych, w praktyce klinicznej, mimo stosowania dostępnych opcji standardowej terapii hipolipemizującej (w tym intensywnej terapii z zastosowaniem wysokich dawek statyn w połączeniu z ezetymibem) osiąga rekomendowany cel terapii. Dla pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowych wartości stężenia LDL-C, zgodnie z wytycznymi ESC/EAS zalecane jest rozważenie leczenia z zastosowaniem inhibitorów PCSK9.

Populacja pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną wskazana w propozycji programu lekowego to grupa chorych o najbardziej niezaspokojonych potrzebach medycznych, ze względu na występujące bardzo wysokie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, na bazie utrzymujących się bardzo wysokich stężeń LDL-C pomimo stosowania wysokich dawek statyn w połączeniu z ezetymibem. Grupa ta jest zdecydowanie zawężona w stosunku do rekomendowanej do leczenia z zastosowaniem inhibitorów PCSK9 w ramach aktualnych wytycznych ESC/EAS. Zawężenie populacji w

ramach proponowanego programu lekowego ze świadomości o ograniczonych możliwościach budżetowych płatnika i chęci udostępnienia leczenia najbardziej potrzebujących chorym. Populacja badana w ramach programu Odyssey zwiera w sobie populację wnioskowaną (wśród pacjentów obserwowanych w badaniach znajdowali się pacjenci spełniający kryteria proponowanego programu lekowego), na co wskazują średnie/mediany wyjściowego stężenia LDL-C wraz odchyleniem standardowym oraz informacje dotyczące poprzedzającego leczenia hipolipemizującego.

1. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R; on behalf of the Guideline Development Group. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ*, 2008; 337: a1095.
2. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS guidelines for management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011; 32: 1769–1818.
3. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL et al. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol*, 2004; 160: 421–429.
4. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 2167–92.
5. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3956–64.
6. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 148–72.
7. Familial Hypercholesterolemia. A Report of a WHO consultation. WHO. Geneva, Switzerland, 1998.
8. Neil A, Cooper J, Betteridge J et al. Reductions in all-cause, cancer and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Eur. Heart J*, 2008; 29: 2625–2633.
9. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*, 2010; 209: 189–194.
10. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;253:281–344.
11. Banach M, Jankowski P, Jozwiak J, et al. PoLA/CFPiP/PCS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias for Family Physicians 2016. *Arch Med Sci* 2017;13(1):1–45.
12. Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M, et al. Management of familial heterozygous hypercholesterolemia: Position Paper of the Polish Lipid Expert Forum. *J Clin Lipidol* 2013;7(3):217–221.
13. Mysliwiec M, Walczak M, Malecka-Tendera E, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. Position paper of the Polish Lipid Expert Forum. *J Clin Lipidol* 2014;8(2):173–180.
14. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, et al. Attainment of LDL-Cholesterol Treatment Goals in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1278–1285.
15. Brunham LR, Cermakova L, Lee T, et al. Contemporary Trends in the Management and Outcomes of Patients With Familial Hypercholesterolemia in Canada: A Prospective Observational Study. *Can J Cardiol* 2017;33:385–392.
16. Béliard S, Carreau V, Carrié A, et al. Improvement in LDL-cholesterol levels of patients with familial hypercholesterolemia: Can we do better? Analysis of results obtained during the past two decades in 1669 French subjects. *Atherosclerosis* 2014;234:136–141 Kastelein JJ et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017 Jan - Feb;11(1):195-203. e4.
17. Landmesser U et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2017 Oct 16. doi: 10.1093/eurheartj/ehx549. [Epub ahead of print]

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

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

* 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.