



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 Konflikty 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: *prof. dr hab. n. med. Longina Kłosiewicz-Latoszek*

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

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”.

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 upubliczniętym 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:

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

- 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.

Wykłady dla f. Sanofi; udział w Kongresie ESC sponsorowany z grantu f. Sanofi; członkostwo w Radzie Naukowej f. Sanofi i Amgen

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI 10.01.2018 

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>Zależność pomiędzy stężeniem cholesterolu LDL (LDL-C), a ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy został dobrze udokumentowany i aktualnie nie budzi wątpliwości. Dowodów na występowanie korelacji pomiędzy stężeniem LDL-C, a ryzykiem sercowo-naczyniowym dostarczają zarówno wyniki badań genetycznych, prospektywnych epidemiologicznych badań kohortowych, jak i badań klinicznych obejmujących leki hipolipemizujące (głównie badania ze statynami). Wykazano, iż wysokie stężenie LDL-C łączy się ze wzrostem ryzyka wystąpienia i progresji chorób sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy. Z kolei obniżenie stężenia LDL-C, powoduje redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego względnego i bezwzględnego. Istotne znaczenie ma jak najwcześniejsze i jak największe obniżenie stężenia LDL-C u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego szczególnie pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną (FH). FH wiąże się z przyspieszonym rozwojem miażdżycy i przedwczesnym występowaniem choroby wieńcowej przed 55 r. ż. u mężczyzn i 60 r. ż. u kobiet oraz 10-krotnie wyższym ryzykiem tej choroby u osób z pewną lub prawdopodobną diagnozą wg DLCN (Dutch Lipid Clinic Network Score). Rodzinna hipercholesterolemia wiąże się z 100-krotnie wyższą śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych między 20 i 39 r. ż. niż w populacji ogólnej. Nieleczona FH to krótsze życie o około 20-30 lat w porównaniu z pacjentami bez tych zaburzeń lipidowych. W świetle tych danych redukcja stężenia LDL-C u pacjentów z FH jest istotna z klinicznego punktu widzenia i jak najbardziej uzasadniona.</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.Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R; on behalf of the Guideline Development Group. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. BMJ, 2008; 337: a1095. 3.Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS guidelines for management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J, 2011; 4.Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058 5. Mortensen M.B., Nordestgaard B.G.: Comparison of five major guidelines for statin use in primary prevention in a contemporary general population. Ann. Intern. Med., 2018 doi10.7326/M17-0681. 6. Landmesser U., Chapman M.J., Stock J.K., 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, doi. 10.1093/eurheart/ehx549.</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2 str. 28</p> <p>Rozdział 12, Tabela 52</p>	<p>Populacja pacjentów w uwzględnionych badaniach jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana.</p> <p>Populacja pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną wskazana</p>

str. 79	<p>w propozycji programu lekowego to wyselekcjonowana grupa chorych o najbardziej niezaspokojonych potrzebach medycznych, u których najtrudniej osiągnąć cele dla LDL-C stosując aktualne leki hipolipemizujące. Jednocześnie jest to populacja z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych co wcześniej zostało opisane. Należy zauważyć, iż populacja pacjentów została 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 wynika ze świadomości o ograniczonych możliwościach budżetowych płatnika.</p> <p>1. 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. 2. Catapano AL 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 Oct;253:281-344. 3. 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]</p>
Rozdział 4.1.3 str. 24, Rozdział 4.1.3.1. str. 28.	<p>Wg programu lekowego pacjenci powinni być uprzednio leczeni ezetymibem, ale warunku tego nie spełniają włączone badania</p> <p>Znaczący odsetek pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią w badaniach nad alirokumabem otrzymywał uprzednio leczenie z wykorzystaniem maksymalnej dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem lub inną terapią hipolipemizującą (np. ODYSSEY FHI - 56% pacjentów, ODYSSEY FHII - 67% pacjentów). Procent pacjentów leczonych ezetymibem w badaniach nad alirokumabem jest znacznie wyższy niż w warunkach praktyki klinicznej. W Polsce terapia złożona - statyny i ezetymib stosowana jest u średnio 5-7% chorych. Jedynie w poradni specjalistycznej (badania własne) odsetek ten jest znacznie wyższy i wynosi 48,5, a cel dla LDL-C osiągnięto u 25,2%. Zgodnie z ostatnimi wytycznymi NLA i ESC/EAS inhibitory PCSK9 należy rozważyć u pacjentów leczonych maksymalną dawką statyny ± ezetymib. W tej sytuacji zastosowanie maksymalnej terapii hipolipemizującej, czyli maksymalna dawka statyny + ezetymib wydaje się jak najbardziej uzasadnione.</p> <p>1. Kłosiewicz-Latoszek L., Cybulska B., Białobrzaska-Paluszkiwicz J., Jagielska A., Janowska J., Danowska D., Reguła A., Stroniawska-Woźniak M.: Clinical management of heterozygous familial hypercholesterolemia in a Polish outpatient metabolic clinic: a retrospective observational study. Arch. Med. Sci., 2017 w druku 2. Orfinger C.E., et. al.: Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association. J. Clin. Lip., 2017, 11, 4, 880-890. 3. 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]</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

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

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

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.)

10.01.2015

[Signature]

