



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: Marlena Broncel

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 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:

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 firmy Sanofi, udział w kongresach zagranicznych sponsorowany przez firmę Sanofi

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

11.01.2018 

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>Zaburzenia lipidowe nadal pozostają głównym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy medycznej LDL cholesterol (LDL-C) nie jest jedynie biomarkerem zwiększonego ryzyka, ale czynnikiem sprawczym w patofizjologii chorób sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy (ASCVD), czyli stanowi ASCVD. Skumulowane narażenie naczyń tętnicznych na LDL jest kluczowym czynnikiem determinującym wystąpienie i postęp chorób układu krążenia na tle miażdżycy. Im niższe stężenie LDL-C zostanie osiągnięte dzięki środkom ukierunkowanym głównie na receptory LDL, tym większa korzyść kliniczna. Zarówno względne zmniejszenie ryzyka, jak i bezwzględne zmniejszenie ryzyka ASCVD są związane z wielkością obniżenia stężenia LDL-C.</p> <p>Aktualnie dostępne dane dotyczące związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stężeniem LDL-C, a ryzykiem wystąpienia i progresji ASCVD zostały przeanalizowane i ocenione przez Panel Ekspertów Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego. Wyniki tego przeglądu opublikowano w ubiegłym roku 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). Potwierdzono, że dowodów na występowanie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stężeniem LDL-C, a ryzykiem sercowo-naczyniowym dostarczają wyniki badań genetycznych, prospektywnych, epidemiologicznych, kohortowych, jak i badań klinicznych obejmujących leki hipolipemizujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rzadkie mutacje genetyczne powodujące zaburzenie funkcji receptorów LDL prowadzą do znacznego wzrostu stężenia LDL-C i zależnego od stężenia wzrostu ryzyka ASCVD, podczas gdy rzadkie warianty mutacji genetycznych prowadzące do obniżenia poziomu LDL-C wiążą się z odpowiednio niższym ryzykiem występowania ASCVD • metaanalizy ponad 200 prospektywnych badań kohortowych, badań z randomizacją mendlowską i randomizowanych badań na populacji ponad 2 milionów pacjentów z obserwacją obejmującą ponad 20 milionów osobolat i rejestracją ponad 150 000 zdarzeń sercowo-naczyniowych potwierdzają zależny od dawki, logarytmiczno-liniowy związek między narażeniem układu naczyniowego na LDL-C, a ryzykiem ASCVD (dłuższy czas narażenia łączy się ze zwiększeniem ryzyka) • randomizowane badania genetyczne, jak i randomizowane badania interwencyjne konsekwentnie pokazują, że każdy

	<p>mechanizm obniżania osoczowego stężenia cząstek LDL powinien zmniejszyć ryzyko zdarzeń ASCVD proporcjonalnie do całkowitej redukcji stężenia LDL-C i łącznego czasu trwania narażenia na niższy poziom LDL-C, pod warunkiem, że uzyskany spadek stężenia LDL-C współistnieje ze spadkiem liczby cząstek LDL i nie występują niekorzystne skutki uboczne</p> <p>W przypadku pacjentów obciążonych hipercholesterolemią rodzinną (choroba uwarunkowana genetycznie) ryzyko narażenia na wysokie stężenie LDL-C i związane z nim ryzyko przedwczesnego wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych występują już od urodzenia. W przypadku tej grupy chorych kluczowe jest wczesne rozpoznanie choroby i wczesnie rozpoczęcie intensywnego leczenia, ponieważ udowodniono, że skuteczne obniżenie stężenia LDL-C pozwala u tych chorych obniżyć ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy do takiego, które występuje u osób, które nie mają hipercholesterolemii rodzinnej.</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 Rozdział 12, Tabela 52 str. 79</p>	<p>Populacja pacjentów w uwzględnionych badaniach jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana.</p> <p>Inhibitory PCSK9 powinny być w pierwszej kolejności udostępnione do leczenia pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, u których utrzymuje się bardzo wysokie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy, pomimo wykorzystania innych dostępnych już metod intensywnej farmakoterapii. Grupa takich osób, to chorzy na rodzinną hipercholesterolemię. Populacja pacjentów z ciężką postacią rodzinnej hipercholesterolemii, zaproponowana do leczenia alirokumabem w ramach programu lekowego wymaga jak najszybszego obniżenia utrzymującego się bardzo wysokiego stężenia LDL-C i powodowanego nim bardzo wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p> <p>Pacjenci spełniający kryteria programu lekowego objęci byli programem badawczym nad alirokumabem, chociaż nie przeprowadzono badania, w którym kryteria włączenia chorych były identyczne, jak te zaproponowane w ramach programu lekowego.</p> <p>Pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną w badaniach klinicznych alirokumabu stanowią najliczniejszą dotychczas przebadaną grupę pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią w ramach programów rozwojowych leków. Zrealizowano cztery badania alirokumabu z wyłącznym udziałem chorych na rodzinną hipercholesterolemię tj. Odyssey High FH, FHI, FHII, Escape. Liczną grupę stanowili też chorzy na rodzinną hipercholesterolemię w badaniu LongTerm. Wśród obserwowanych w badaniach pacjentów znajdowali się pacjenci spełniający kryteria proponowanego programu lekowego (można to m.in. wywnioskować ze średnich stężeń LDL-C, a także danych o historii terapii hipolipemizującej u pacjentów). Co ważne, że wyjściowe stężenie LDL-C i stosowana terapia podstawowa nie mają wpływu na</p>

	<p>skuteczność % redukcji stężenia LDL-C z zastosowaniem alirokumabu.</p> <p>Hipercholesterolemia rodzinna jest ciężką chorobą uwarunkowaną genetycznie. Ryzyko przedwczesnego wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią 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. Im wcześniej i intensywniej będziemy leczyć tych chorych, tym większe szanse na to by uchronić ich przed najcięższymi konsekwencjami tej choroby.</p> <p>Badania nad alirokumabem dostarczyły przekonujących dowodów na temat skuteczności tego leku. Inhibitory PSCK9 uwzględnione zostały w obowiązujących wytycznych ESC/EAS z 2016. Kryteria kwalifikacji pacjentów do proponowanego w Polsce programu lekowego są zdecydowanie bardziej rygorystyczne niż obowiązujące zalecenia.</p> <p>1. 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). <i>Atherosclerosis</i> 2016;253:281–344</p> <p>2. 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. <i>Eur Heart J</i>. 2017 Oct 16. doi: 10.1093/eurheartj/ehx549. [Epub ahead of print]</p> <p>3. 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. <i>Eur Heart J</i> 2013;34:3478–3490</p> <p>4. 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. <i>Atherosclerosis</i>, 2010; 209: 189–194.</p> <p>5. 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. <i>J Clin Lipidol</i>. 2017 Jan - Feb;11(1):195-203.e4.</p> <p>6. Ginsberg HN et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. <i>Cardiovasc Drugs Ther</i>. 2016 Oct;30(5):473-483</p> <p>7. Moriarty PM et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. <i>Eur Heart J</i>. 2016 Dec 21;37(48):3588-3595</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 2011 r. Nr 122, poz. 696 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.