

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.14.2019
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego”

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: Marlena Broncel

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

Produktów leczniczych Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego”.

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości
dotyczącego:

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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

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 2017, poz. 1938 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 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

Złożenie uwag w związku z upublicznionym 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:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

22.07.2020 Marlena Broniel

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

22.07.2020 Marlena Broniel

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.3 Liczebność populacji wnioskowanej	Eksperti oceniający dla AOTMiT podali bardzo różne szacunki – co zapewne wynika z faktu, że część z nich odniosła się do tytułu programu, a nie zawartych w nim kryteriów. Warto nadmienić, że populacja leczona będzie niewielka ze względu na bardzo rygorystyczne kryteria około 2500 chorych.
Rozdział 3.4.2 Tabela 8 Str 21	Zabieg LDL-aferezy jest dla chorych bardzo uciążliwy, inwazyjny, obarczony poważnymi działaniami niepożądanymi, rzadko wykonywany w Polsce (średnio rocznie u około 10-15 chorych). Dostęp do tego zabiegu jest bardzo ograniczony dotyczy głównie chorych z ciężką postacią hipercholesterolemii rodzinnej heterozygotycznej i homozygotycznej, wykonywany w 3 ośrodkach. Kryteria kwalifikacji do LDL-aferezy nie dotyczą chorych objętych programem lekowym. Dlatego też porównywanie LDL-aferezy do leczenia iPCSK9 w warunkach polskich jest zupełnie nieuzasadnione (dotyczy opinii jednego z ekspertów AOTMiT).
Rozdział 3.4.2 Tabela 9 Str. 21	Nie można zgodzić się z opinią jednego z ekspertów AOTMiT, że redukcja LDL o co najmniej 50% i osiągnięcie docelowego stężenia LDL < 55 mg/dl to istotne zmniejszenie epizodów bólowych w klatce piersiowej. Żadne duże randomizowane badanie z zastosowaniem leków hipolipemizujących nie oceniało tego parametru jako punktu końcowego. Najważniejszą informacją dla chorego jest ta, że zastosowanie odpowiedniej terapii hipolipemizującej prowadzi do redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności ogólnej, Tak jak zostało to podkreślone przez innego eksperta istota leczenia hipolipemizującego nie ma charakteru objawowego, Dolegliwości bólowe w klatce piersiowej nie są patognomiczne dla destabilizacji blaszki miażdżycowej. Nie można zapominać, że intensywne leczenie hipolipemizujące to nie tylko stabilizacja blaszki, ale przede wszystkim regresja zmian miażdżycowych, pod warunkiem zastosowania odpowiednich leków, w odpowiednio dobranych dawkach, do końca życia pacjenta.

--	--

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁵

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>4.3 Komentarz Agencji Str. 37</p>	<p>Po przeczytaniu komentarza nasuwa się spostrzeżenie, że jednym z głównych zarzutów stawianym programowi jest populacja chorych. W badaniu ODYSSEY Outcomes kryterium kwalifikacji był wiek powyżej 40 lat, natomiast w programie lekowym jest zapis, zgodny z rejestracją alirokumabu, powyżej 18 roku życia. Ten zapis z pewnością nie rozszerza populacji chorych w prewencji wtórnej, ponieważ częstość występowania zawału serca w wieku 18-40 lat występuje rzadko i w większości przypadków dotyczy chorych z hipercholesterolemią rodzinną (FH), którzy z powodu obciążenia genetycznego wymagają bardzo intensywnego leczenia hipolipemizującego. Zgodnie z wytycznymi ESC/EAS 2019 populacja chorych z FH po przebytych incydencie sercowo-naczyniowym zaliczana jest do grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z docelowym stężeniem LDL-C ≤ 55 mg/dl.</p> <p>Kolejnym zarzutem jest niski odsetek chorych leczonych ezetymibem i statyną. Wynika to z faktu, że badanie było realizowane w okresie, kiedy ezetymib nie był powszechnie zalecany, a w wielu krajach, w tym Polsce, zasady refundacji znacznie ograniczały terapię tym lekiem. Proponowane dołączenie do statyny, ezetymibu, przed decyzją włączenia iPCSK9, wynika z obowiązujących od 2019 roku wytycznych ESC/EAS leczenia zaburzeń lipidowych. We wspomnianych wytycznych wzrosła rola leczenia skojarzonego dyslipidemii rozumiana nie tylko jako terapia dwulekowa (statyna+ezetymib) ale również jako terapia trójlekowa: statyna, ezetymib i 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). Podkreśla się zatem stopniową eskalację terapii hipolipemizującej, na końcu której znajdują się iPCSK9.</p> <p>Pozycja iPCSK9 w ciągu zaledwie 3 lat została bardzo ugruntowana. Jeszcze do niedawna wytyczne (ESC/EAS 2016) wskazywały, że iPCSK9 można rozważyć u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka</p>

⁵ 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.)

	<p>sercowo-naczyniowego z utrzymującym się dużym stężeniem LDL-C pomimo leczenia statyną w połączeniu z ezetymibem (klasa zaleceń IIB, poziom wiarygodności C). W odniesieniu zaś 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 stężenia 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).</p> <p>Z punktu widzenia ekonomicznego wymóg w programie lekowym stosowania statyny w skojarzeniu z ezetymibem jest dodatkowym czynnikiem ograniczającym liczebność populacji. Warto nadmienić, że dołączenie ezetymibu do terapii statyną powoduje obniżenie LDL-C o dodatkowe 23-25% i z tego powodu niektórzy pacjenci mogą nie zostać zakwalifikowani do programu z powodu stężenia LDL-C poniżej 100mg/dl.</p> <p>Uważam, że zastosowanie terapii trójlekowej (statyna+ezetymib+iPCSK9) u chorych z grupy bardzo wysokiego ryzyka zapewnia wykorzystanie wszystkich dostępnych opcji terapii oraz jest najskuteczniejszą i najbezpieczniejszą terapią hipolipemizującą pozwalającą obniżyć LDL-C o około 85% w odniesieniu do wartości wyjściowych.</p> <p>Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy wysokie stężenie LDL-C czynnikiem sprawczym w patofizjologii chorób sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy. 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. Celem terapii zaburzeń lipidowych nie są wyniki lipidogramu ale redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych i przedłużenie życia chorym W aspekcie wyników ODYSSEY OUTCOMES terapia alirokumabem jest terapią ratującą życie z postępującą miażdżycą, po przebytych zawale serca , istotnie bowiem zmniejszyła ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p>
<p>4.1.4 Str.29 Dodatkowe ograniczenia W badaniu ODYSSEY Outocmes nie oceniono wpływu leczenia</p>	<p>Jakość życia ma oczywiście istotne znaczenie w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Należy jednak podkreślić, że w badaniu ODYSSEY OUTCOMES nie odnotowano istotnych różnic w poważnych działaniach niepożądanych (SAE) oraz w działaniach prowadzących do przerwania udziału w badaniu.</p>

alirokumabem na jakość życia	
------------------------------------	--

* 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.

