

**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:Paulina Wyszomierska.....

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

.....OT.4331.14.2019.....

- Złożenie uwag w związku z upublicznonym 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 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.

Przedstawiciel firmy Sanofi-Aventis Sp. Z o.o., będącej wnioskodawcą w przedmiotowym

postępowaniu refundacyjnym, pełnomocnictwo w aktach sprawy.....

.....

.....

.....

⁵ niepotrzebne skreślić

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
<p>POPULACJA DOCELOWA W PROGRAMIE LEKOWYM „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego”</p> <p>Rozdział 4.1.3.2, str. 28</p> <p>Rozdział 4.3 str. 37</p> <p>Rozdział 5.2.2, str. 42</p> <p>Rozdział 5.3.1, str. 45</p> <p>Rozdział 11 str. 63</p>	<p>Populacja docelowa opisana we wniosku do programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego” została wybrana na podstawie wyników uzyskanych w badaniu ODYSSEY OUTCOMES, tak aby zapewnić leczenie alirokumabem najbardziej potrzebującej grupie chorych, o największym ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych, odnoszącej największe korzyści z leczenia.</p> <p>Badanie ODYSSEY OUTCOMES jest jedynym randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym dotyczącym stosowania alirokumabu w populacji pacjentów po przebytych zespole wieńcowym. W badaniu wykazano istotną statystycznie redukcję istotnych klinicznie punktów końcowych, dotyczących m.in. poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, czy też zgonów z dowolnej przyczyny (m.in. redukcja występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) o ok 20% i zgonów z dowolnej przyczyny o ok. 30%, przy NNT =34). Jednocześnie wg metaanalizy Pedro-Botet 2019 jest to jedyne badanie, wykazujące wpływ terapii hipolipemizującej na redukcję zgonów z dowolnej przyczyny.</p> <p>Z uwagi na ograniczenia budżetowe NFZ, skonstruowano program lekowy zaadresowany do pacjentów uzyskujących największe efekty zdrowotne i zarazem których potrzeba zdrowotna nie może zostać zaspokojona aktualnie refundowanymi technologiami leczniczymi. Kryteria programu lekowego zostały opracowane zarówno w oparciu o wyniki badania Odyssey Outcomes, aktualne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, doświadczenie kliniczne polskich ekspertów w dziedzinie kardiologii oraz lipidologii, jak również aktualną na dzień złożenia wniosku Charakterystyką Produktu Leczniczego Praluent.</p> <p>Założeniem programu lekowego było uwzględnienie pacjentów, u których wykorzystano możliwy potencjał dostępnego leczenia hipolipemizującego (intensywne leczenie statynami i ezetymibem – zakładana redukcja poziomu LDL-C ~65%, wg wytycznych ECS/EAS 2019). Rodzaj i czas trwania tego leczenia został zdefiniowany i zaaprobowany przez ekspertów klinicznych pracujących nad ostatecznym brzmieniem treści wnioskowanego programu lekowego. W badaniu ODYSSEY OUTCOMES większość pacjentów (ok. 89%) stosowała intensywne leczenie atorwastatyną/rosuwastatyną. Pomimo niskiego odsetka pacjentów stosujących jednocześnie intensywne leczenie statynami i ezetymibem, w badaniu ODYSSEY OUTCOMES wykazano wysoką skuteczność alirokumabu w całej populacji badania. Odsetek pacjentów stosujących ezetymib w badaniu ODDYSEY OUTCOMES odpowiada ówczesnej praktyce klinicznej, zaś zastosowanie ezetymibu nie wpływa na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania alirokumabu. Dane pochodzące z rejestru TERCET (rejestr danych pochodzących z realnej praktyki klinicznej w Polsce) wskazują na rozpowszechnienie stosowania ezetymibu u mniej niż 1% pacjentów z NSTEMI i STEMI. W badaniu ODYSSEY OUTCOMES odsetek pacjentów leczonych ezetymibem wyniósł</p>

	<p>3%, zatem częstość stosowania molekuly u pacjentów włączonych do badania odpowiada ówczesnej praktyce klinicznej.</p> <p>Co więcej, populacja zdefiniowana w programie lekowym koresponduje z aktualnymi wytycznymi europejskimi dotyczącymi prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych, bowiem według najnowszych wytycznych (ESC/EAS 2019) rekomendowane jest stosowanie inhibitorów PCSK9, wówczas gdy nie osiągnięto docelowego poziomu LDL-C, pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi (ESC/EAS 2019) u pacjentów z grupy bardzo dużego i ekstremalnego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo- naczyniowych, należy zastosować terapię, która pozwoli na osiągnięcie maksymalnego potencjału hipolipemizującego. Intensywna terapia statynami umożliwia obniżenie poziomu LDL-C o 50%. Dołączenie ezetymibu pozwala na zwiększenie redukcji stężenia LDL-C do 65%, zaś przy zastosowaniu schematu leczenia opartego o intensywną terapię statynami, ezetymibem i inhibitorem PCSK9, można uzyskać 85% redukcję poziomu LDL-C, dzięki czemu możliwe jest osiągnięcie celu terapeutycznego w grupie chorych z najwyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym.</p> <p>Kryterium kwalifikacji wskazujące na konieczność uprzedniej terapii ezetymibem zapewnia racjonalne wydatkowanie środków publicznych, bowiem pacjenci, u których osiągnięty zostanie cel terapeutyczny przy zastosowaniu niskokosztowej terapii opartej o statyny i ezetymib, nie będą kwalifikowani do leczenia inhibitorem PCSK9. Jednocześnie należy wskazać, że zastosowanie ezetymibu nie wpływa na skuteczność ani bezpieczeństwo stosowania alirokumabu, a jedynie pozwala na osiągnięcie wyższego skumulowanego potencjału hipolipemizującego.</p> <p>Dodatkowo, zgodnie z rejestrem chorych TERCET, zawały serca występują najczęściej w populacji osób powyżej 60 r.ż., jednakże w pewnej, nielicznej grupie chorych mogą wystąpić również w młodszym wieku. Pomimo możliwości kwalifikacji do programu lekowego pacjentów w wieku od 18 lat spodziewana średnia wieku pacjentów będzie prawdopodobnie zbliżona do obserwowanej w rejestrze TERCET, a tym samym, liczba włączonych pacjentów w wieku $\geq 18 - 40$ lat będzie niewielka. Zapewnienie dostępu do terapii pacjentom w wieku od ≥ 18 lat umożliwi łagodzenie ekonomicznych i społecznych skutków następstw zawału serca u osób w młodym wieku.</p>
<p>OSZACOWANIE POPULACJI DOCELOWEJ W PROGRAMIE LEKOWYM</p> <p>Rozdział 3.3, str. 18</p> <p>Rozdział 6.3.1 str. 51</p>	<p>Liczebność populacji docelowej w programie lekowym oszacowano w oparciu o najbardziej wiarygodne dostępne dane.</p> <p>Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnik i pacjent) w horyzoncie 2 kolejnych lat. Liczebność docelowej populacji szacowano w oparciu o wskaźniki epidemiologiczne z badania TERCET. Badanie TERCET to duży rejestr zawierający dane kolejnych 19 287 pacjentów przyjętych do szpitala kardiologicznego o trzecim poziomie referencyjności w latach 2006-2016. Rejestr ten odzwierciedla polską sytuację kliniczną (dane typu <i>real world evidence</i> - RWE) na</p>

	<p>przestrzeni ostatnich lat, i między innymi ze względu na liczebność analizowanej grupy, cechuje się dużą wiarygodnością wyników.</p> <p>Dodatkowo, w celu oszacowania populacji pacjentów realnie leczonej we wnioskowanym programie posłużono się danymi DGL-NFZ, przedstawiającymi rozpowszechnienie terapii w pierwszych latach refundacji leku w zbliżonym obszarze terapeutycznym dot. układu krążenia.</p>
<p>UDOWODNIONA WYŻSZOŚĆ TERAPII ALIROKUMABEM NAD TERAPIAMI ALTERNATYWNYMI</p> <p>Rozdział 5.2.2, str. 42</p> <p>Rozdział 11 str. 63</p> <p>Rozdział 12, str. 65</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi jedyną farmakoterapią dostępną w ramach III linii leczenia w prewencji wtórnej są inhibitory PCSK9 w skojarzeniu ze statynami i ezetymibem (lub inną terapią hipolipemizującą). Ze względu na brak alternatywnych farmakoterapii w III linii leczenia, jako główną interwencję porównawczą dla alirokumabu przyjęto brak dodatkowego leczenia przy jednoczesnej kontynuacji terapii statynami i ezetymibem. Badanie ODYSSEY OUTCOMES dotyczy porównania alirokumabu z placebo, gdzie w obu grupach pacjenci otrzymywali jednocześnie leczenie hipolipemizujące (statyny, ezetymib).</p> <p>W świetle Ustawy o refundacji art. 13 ust 3 zachodzi wtedy, kiedy „<i>analiza kliniczna (...) nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.</i>”</p> <p>W związku z tym, że w analizach HTA przedstawiono randomizowane badanie kliniczne Odyssey Outcomes, dowodzące wyższości alirokumabu nad aktualnie refundowanymi technologiami medycznymi (terapia statykami z/bez ezetymibu), gdzie stosowanie alirokumabu wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnego incydentu sercowo naczyniowego o 21% i zmniejszeniem ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 33%, nie zachodzą ww. okoliczności art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.</p>
<p>Uwaga ogólna</p>	<p>Stosowanie alirokumabu w populacji pacjentów z utrzymującym się wysokim poziomem LDL-C pomimo intensywnej terapii hipolipemizującej, po przebyciu zawale serca wiąże się z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), zdarzeń związanych z chorobą niedokrwienną serca oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Stosowanie alirokumabu oferuje istotną korzyść kliniczną w porównaniu do kontynuacji leczenia bez alirokumabu. Jednocześnie terapia alirokumabem jest dobrze tolerowana i cechuje się wysokim bezpieczeństwem stosowania.</p> <p>Alirokumab, jako proponowana opcja terapeutyczna dla pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, stanowi odpowiedź na niezaspokojone</p>

	potrzeby pacjentów i zapewnia dostępność terapii dla najbardziej potrzebujących chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia.
--	--

* 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

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.)

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

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