



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:

Piotr Jankowski - Sekretarz Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z upoważnienia Zarządu Głównego Towarzystwa

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 upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

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

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 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 działalność 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.

Piotr Jankowski: wykłady dla firmy Sanofi-Aventis, udział w radzie doradczej Sanofi-Aventis, badacz badania klinicznego nad alirokumabem, wspierany przez Sanofi-Aventis udział w kongresach zagranicznych, organizacja wspieranej między innymi przez Sanofi-Aventis konferencji naukowej

.....

Polskie Towarzystwo Kardiologiczne: organizacja wspieranych między innymi przez Sanofi-Aventis konferencji naukowych

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1: 12 I 2018 prof. dr hab. n. med. Piotr Jankowski


**Polskie Towarzystwo
Kardiologiczne**
00-193 Warszawa, ul. Stawki 3A/1-2
NIP: 954-21-39-638
REGON: 001238293

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.2 str. 14	<p>Za wysokie stężenie cholesterolu jest jedną z najważniejszych przyczyn wysokiej chorobowości i umieralności w Polsce. Wyniki zarówno badania WOBASZ II, jak i NATPOL 2011 wskazują, że 61% Polaków ma za wysokie stężenie cholesterolu. Grupa chorych z hipercholesterolemią rodzinną stanowi szczególny problem kliniczny. Osoby dotknięte tą chorobą są szczególnie zagrożone, a osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu często jest bardzo trudne. Zgodnie ze współczesnymi wytycznymi przy niewystarczającej skuteczności skojarzonego leczenia (lub jego nietolerancji) hipercholesterolemii, przy zastosowaniu statyny oraz ezytymibu należy zalecić stosowanie leku z grupy inhibitorów białka PCSK9.^{1,2}</p> <p>1. Jaworski K, Jankowski P, Kosior DA. PCSK9 inhibitors - from discovery of a single mutation to a groundbreaking therapy of lipid disorders in one decade. Arch Med Sci. 2017; 13: 914-929. 2. Banach M, Jankowski P, Józwiak J i wsp. Wytyczne PTL/KLRwP/PTK dotyczące postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016. Kardiol Pol 2016; 74 (supl. VIII): 127-168.</p>
Rozdział 4.1.3.2 str. 28 Rozdział 4.2.1.1 str. 30 Rozdział 4.3 str. 40 Rozdział 11 str. 74	<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 frakcji LDL, a ryzykiem wystąpienia między innymi zawału serca, udaru mózgu i zgonu został dobrze udokumentowany i aktualnie nie budzi wątpliwości. W niedawno opublikowanym stanowisku eksperci Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS – European Atherosclerosis Society) podsumowali dotychczasową ewidencję naukową w tym zakresie.³</p> <p>Ekspertzy stwierdzili, że dane pochodzące z licznych badań klinicznych i genetycznych różnego rodzaju, jednoznacznie dowodzą, że cholesterol frakcji LDL jest jedną z głównych przyczyn miażdżycy i jej powikłań, takich jak zawał serca czy udar mózgu. Wnioski te są potwierdzane przez kilkaset badań epidemiologicznych, genetycznych i eksperymentalnych oraz interwencyjnych, w tym z losowym doborem do grup. Łącznie w tych badaniach udział wzięło ponad 2 miliony osób i zarejestrowano w czasie ich trwania ponad 150 000 zdarzeń sercowo-naczyniowych.¹</p> <p>Zarówno wspomniane stanowisko ekspertów, jak i wcześniej publikowane liczne badania i meta-analizy wskazują, że zarówno zahamowanie postępu miażdżycy, jak i zmniejszenie ryzyka występowania powikłań sercowo-naczyniowych można osiągnąć dzięki znaczącemu obniżeniu stężenia cholesterolu frakcji LDL. Sposób obniżania stężenia cholesterolu ma mniejsze znaczenie.</p> <p>3. Ference BA i wsp. 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; 38: 2459-2472.</p>
Rozdział	Populacja pacjentów w uwzględnionych badaniach jest szersza

<p>4.1.3.2 str. 28 Rozdział 12, Tabela 52 str. 79</p>	<p>od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana.</p> <p>Proponowana do objęcia leczeniem alirokumabem w ramach programu lekowego populacja pacjentów to wyselekcjonowana grupa chorych z hipercholesterolemią rodzinną. Jest to populacja o bardzo wysokim ryzyku występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Trzeba też zauważyć, że grupy badane w cytowanych projektach badawczych zawierają w sobie populację wnioskowaną (wśród uczestników cytowanych badań znajdowali się pacjenci spełniający kryteria proponowanego programu lekowego), na co wskazują średnie/mediany wyjściowego stężenia cholesterolu frakcji LDL wraz z odchyleniami standardowymi oraz informacje dotyczące poprzedzającego leczenia hipolipemizującego.^{4,5,6}</p> <p>Warto też zauważyć, że wskazani w propozycji programu lekowego pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną to wyselekcjonowana grupa chorych o najbardziej niezaspokojonych potrzebach medycznych, z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i jednocześnie grupa zdecydowanie zawężona w stosunku do rekomendowanej do leczenia z zastosowaniem inhibitorów PCSK9 w ramach aktualnych wytycznych polskich i europejskich.^{7,8,9}</p> <p>Proponowana do objęcia leczeniem alirokumabem w ramach programu lekowego grupa pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną stanowi właśnie grupę chorych, u których osiągnięcie celu terapii pomimo intensywnego leczenia standardowego nie jest możliwe i którzy obciążeni są bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym ze względu na utrzymujące się wysokie stężenie cholesterolu frakcji LDL.</p> <p>4. Kastelein JJ i wsp. 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; 11: 195-203.e4. 5. Ginsberg HN i wsp. 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; 30: 473-483. 6. Moriarty PM i wsp. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. <i>Eur Heart J.</i> 2016; 37: 3588-3595. 7. Banach M, Jankowski P, Józwiak J i wsp. Wytyczne PTL/KLRwP/PTK dotyczące postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016. <i>Kardiol Pol</i> 2016; 74 (supl. VIII): 127-168. 8. Catapano AL i wsp. 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. 9. Landmesser U i wsp. 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> 2018; w druku.</p>
<p>Rozdział 4.1.3 str. 24, Rozdział 4.1.3.1. str. 28.</p>	<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, którzy uczestniczyli w badaniach oceniających skuteczność alirokumabu otrzymywał uprzednio leczenie z wykorzystaniem maksymalnej dawki statyny w skojarzeniu z ezetymibem lub inną terapią hipolipemizującą (np. ODYSSEY FHI - 56% pacjentów, ODYSSEY FHII - 67% pacjentów).¹⁰ Odsetek pacjentów leczonych ezetymibem w badaniach nad alirokumabem jest znacznie wyższy niż w warunkach praktyki klinicznej. W Polsce skojarzone leczenie hipercholesterolemii, przy zastosowaniu statyny i ezetymibu, stosowane jest bardzo rzadko. Na</p>

	<p>przykład w grupie pacjentów po hospitalizacji z powodu choroby niedokrwiennej serca jedynie u 0,5% osób.¹¹ W innych krajach odsetek ten nie przekracza 20 %. Wymóg w programie podyktowany jest potrzebą maksymalnego wykorzystania aktualnie dostępnych terapii hipolipemizujących (statyn i ezetymibu), przed włączeniem inhibitora białka PCSK9. Warto też zauważyć, że wymóg ten jest zgodny z aktualną wiedzą medyczną i współczesnymi rekomendacjami towarzystw naukowych.¹² Można też przyjąć, że taki wymóg znacząco zmniejsza liczbę pacjentów kwalifikujących się do ocenianego programu lekowego.</p> <p>10. Kastelein JJ i wsp. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J. 2015; 36: 2996-3003. 11. Jankowski P, Czarnicka D, Łukaszewska A i wsp. Factors related to the effectiveness of hypercholesterolemia treatment following hospitalization for coronary artery disease. Pol Arch Med Wewn. 2016 ; 126: 388-394. 12. Banach M, Jankowski P, Józwiak J i wsp. Wytyczne PTL/KLRwP/PTK dotyczące postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016. Kardiol Pol 2016; 74 (supl. VIII): 127-168.</p>
<p>Rozdział 8 str. 69.</p>	<p>Wątpliwości budzi tytuł zaproponowanego programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”, gdzie jednoznacznie wskazany został kod ICD-10, w ramach którego ma być rozliczane oceniane świadczenie. Niemożliwe jest jednak zidentyfikowanie świadczeń aktualnie finansowanych w kodzie ICD-10 E78.01, ponieważ kod ten nie istnieje w klasyfikacji ICD-10 obowiązującej obecnie w Polsce. Wprowadzenie programu lekowego, który ma być rozliczany w ramach nieistniejącego w Polsce kodu ICD-10 E78.01 może się wiązać z trudnościami dla NFZ.</p> <p>Uważamy, że można zrezygnować ze wskazania na kod ICD-10 (E78.01) w tytule proponowanego programu lekowego. Kluczowe jest postawienie rozpoznania pewnej hipercholesterolemii rodzinnej, co uwzględniono w kryteriach kwalifikacji do programu.</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

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.)

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.