

|                                                                                                                                |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| AGENCJA OCENY<br>TECHNOLOGII MEDYCZNYCH<br>I TARYFIKACJI                                                                       |            |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">           2018 -01- 11         </div> |            |
| Sekretariat Główny                                                                                                             |            |
| lp. z kontr.wpł. ....                                                                                                          | <i>287</i> |
| liczba zał. ....                                                                                                               |            |

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 wnioskodawcy<sup>1</sup>**

| Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT: |                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Numer:</b>                                               | OT.4331.7.2017                                                                                                                                                                             |
| <b>Tytuł:</b>                                               | Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej aliokumabem (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 AOTMiT<sup>2</sup>.**

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:** .....Zbigniew Eysymontt.....

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 aliokumabem (ICD-10 E78.01)”.

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- 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 .....

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 pożyciu<sup>5</sup>:

<sup>1</sup> 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.)

<sup>2</sup> 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.)

<sup>3</sup> 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.)

<sup>4</sup> 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.*

.....Udział w Medycznej Radzie Naukowej firmy Sanofi, Wykłady dla firmy Sanofi, Udział w kongresach naukowych sponsorowany przez firmę Sanofi.....  
 .....  
 .....  
 .....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DK1 ...konieczne podpisanie i datowanie ręczne.....**

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

| Numer*<br>(rozdziału, tabeli,<br>wykresu, strony)                                                                                               | Uwagi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Rozdział<br/>4.1.3.2<br/>str. 28</p> <p>Rozdział<br/>4.2.1.1<br/>str. 30</p> <p>Rozdział.<br/>4.3 str. 40</p> <p>Rozdział 11<br/>str. 74</p> | <p><b>W badaniach nie analizowano żadnych twardych punktów końcowych takich jak np. OS.</b><br/> <b>Wszystkie punkty końcowe w badaniach włączonych do analizy są surogatami, brak twardych punktów końcowych.</b></p> <p>Związek przyczynowo skutkowy między stężeniem cholesterolu LDL (LDL-C), a ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy został wielokrotnie udowodniony, dobrze udokumentowany i aktualnie nie budzi wątpliwości. Panel Ekspertów w ramach Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS – European Atherosclerosis Society) poddał ocenie dostępne dane kliniczne i genetyczne dotyczące w/w związku i opublikował wyniki przeprowadzonych analiz w 2017 roku w European Heart Journal jako Stanowisko Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (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).<sup>1</sup> Ekspersi stwierdzili, że dane pochodzące z licznych badań klinicznych i genetycznych różnego rodzaju, jednoznacznie dowodzą, że LDL jest przyczyną chorób sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy (ASCVD atherosclerotic cardiovascular disease).</p> <p>W wynikach autorzy wskazują, że 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; oddzielne 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 osobolet i rejestracją ponad 150 000 zdarzeń sercowo-naczyniowych ukazują wyjątkowo konsekwentny, zależny od dawki, logarytmiczno-liniowy związek między bezwzględną wielkością narażenia układu naczyniowego na LDL-C, a ryzykiem ASCVD, a efekt ten wydaje się nasilać wraz z wydłużeniem czasu trwania narażenia na LDL-C.<sup>1</sup> Ekspersi stwierdzają, że zarówno naturalnie randomizowane badania genetyczne, jak i randomizowane badania interwencyjne konsekwentnie pokazują, że każdy 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 współlistnieje ze spadkiem liczby cząstek LDL i nie występują niekorzystne skutki uboczne.<sup>1</sup> Udowodniono związek wielu czynników ze wzrostem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.<sup>2</sup> Jednak zdecydowanie najczęściej badanym</p> |

spośród tych czynników była i jest lipoproteina o niskiej gęstości (LDL).<sup>1</sup>

Panel Ekspertów EAS stwierdził też, że prawdopodobnie najbardziej przekonujące dowody kliniczne na istnienie związku przyczynowego dostarczane są przez randomizowane badania kliniczne, z grupą kontrolną, oceniające wpływ leczenia obniżającego stężenie LDL-C na ryzyko występowania zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego i podsumował ostatecznie, że LDL nie jest jedynie biomarkerem zwiększonego ryzyka, ale czynnikiem sprawczym w patofizjologii ASCVD.<sup>1</sup>

Również liczne wcześniejsze dowody naukowe dotyczące bezpośredniego związku poziomu LDL z wystąpieniem kolejnych groźnych zdarzeń sercowo naczyniowych (zawał serca, ostry zespół wieńcowy, udar mózgu) u osób z najwyższym poziomem ryzyka, leżały u podstaw radykalnej zmiany wytycznych w zakresie celów prewencji wtórnej. Przełomowe wytyczne ESC opublikowane w 2016, rekomendują cel terapii jako obniżenie LDL-C do poziomu poniżej 1,8 mmol/l (70 mg/dl) lub o 50% jeśli poziom wyjściowy wynosi 1,8-3,5 mmol/l (odpowiednio 70-135 mg/dl jako zalecany cel terapii<sup>18</sup> Oznacza to potrzebę radykalnego obniżenia poziomu wyjściowego LDL-C np. 80 mg/dl do 40 mg/dl.

Prospektywne badania epidemiologiczne, badania z randomizacją mendlowską i badania interwencyjne z randomizacją wykazały niesamowicie zgodną logarytmiczno-liniową zależność od dawki między bezwzględnym narażeniem na LDL-C a ryzykiem ASCVD i łącznie wskazują, że wpływ stężenia LDL-C na ryzyko ASCVD rośnie wraz z czasem trwania tego narażenia. Zgodność wielu danych, a co najistotniejsze – wyjątkowa zgodność między nieobciążonymi błędem systematycznym danymi genetycznymi uzyskanymi dzięki naturalnej randomizacji a wynikami licznych badań interwencyjnych z randomizacją z użyciem wielu różnych środków obniżających stężenie LDL-C dostarcza jednoznacznych dowodów klinicznych wskazujących, że LDL powoduje ASCVD i że zmniejszenie stężenia LDL obniża ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.<sup>1</sup>

Mocne i spójne dowody potwierdzają, że wysokie stężenie LDL-C jest kluczowym czynnikiem determinującym wystąpienie i postęp chorób układu krążenia na tle miażdżycy; zarówno proporcjonalne (względne) zmniejszenie ryzyka, jak i bezwzględne zmniejszenie ryzyka są związane z wielkością obniżenia stężenia LDL-C; im niższe stężenie LDL-C zostanie osiągnięte dzięki środkom ukierunkowanym głównie na receptory LDL, tym większa korzyść kliniczna; istotne jest jak najwcześniejsze i jak największe obniżenie stężenia LDL-C u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (szczególnie pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną), by ograniczyć efekt kumulacji LDL-C.<sup>1</sup>

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. Yusuf S et al. (INTERHEART Study Investigators) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937-952

**Populacja pacjentów w uwzględnionych badaniach jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana.**

Populacja pacjentów proponowana do objęcia leczeniem alirokumabem w ramach programu lekowego to wyselekcjonowana grupa chorych na hipercholesterolemię rodzinną, populacja krytyczna z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Hipercholesterolemia rodzinna (FH) jest chorobą genetyczną dziedziczną autosomalnie dominująco, wywoływaną zwykle przez mutację typu utraty funkcji (LOF) w genie receptora LDL (LDLR), lub rzadziej mutację typu LOF w genie APOB, odpowiadającym za osłabienie wiązania lipoprotein zawierających apoB z receptorem LDL lub mutację typu nabycia funkcji (GOF) w genie PCSK9. Niezależnie od zaburzenia genetycznego stanowiącego podłoże schorzenia, FH cechuje się wyraźnym wzrostem stężenia LDL-C i wczesnym rozwojem miażdżycy, zwłaszcza w obszarze tętnic wieńcowych.<sup>1,2</sup>

Rozdział  
4.1.3.2  
str. 28  
Rozdział 12,  
Tabela 52  
str. 79

W przebiegu najczęstszej postaci FH mutacja w genie LDLR powoduje obniżenie aktywności receptora dla LDL prowadząc do znaczącego zwiększenia stężenia krążących cząstek LDL i cholesterolu przeniesionego przez te cząstki (tj. LDL-C). Heterozygotyczna postać FH (HeFH) występuje z częściej przy braku leczenia cechuje się występowaniem stężeń LDL-C 2-3-krotnie wyższych od średniej w populacji (w zakresie 200-400 mg/dl) oraz istotnym zwiększeniem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy (ASCVD atherosclerotic cardiovascular disease).<sup>1</sup> Homozygotyczna postać FH (HoFH) jest znacznie rzadsza, a bez terapii charakteryzuje się skrajnie nasilonymi osoczwymi stężeniami LDL-C już od urodzenia i niemal powszechnym występowaniem ASCVD w dzieciństwie lub wczesnej młodości.<sup>2</sup> Chociaż fenotypowa ekspresja FH jest zmienna, nasilenie zmian miażdżycowych i ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych zarówno w przebiegu HeFH, jak i HoFH są proporcjonalne zarówno do całkowitej wielkości ekspozycji, jak i do czasu trwania narażenia na podwyższone stężenia LDL-C.<sup>3,4,5</sup> W każdej z dotkniętych chorobą rodzin u każdego dziecka występuje jednakowe wynoszące 50% prawdopodobieństwo odziedziczenia mutacji prowadzącej do rozwoju FH. U rodzeństwa dziedziczącego mutację FH występują znacząco podwyższone osoczwowe stężenia LDL-C i związane z nimi, zależne od stopnia hipercholesterolemii istotnie podwyższone ryzyko wystąpienia ASCVD w ciągu życia w porównaniu ze zdrowym rodzeństwem.<sup>6</sup> Ryzyko przedwczesnego wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy u pacjentów z FH jest średnio 3-13 razy wyższe w porównaniu do osób z prawidłowym stężeniem LDL-C<sup>7-9</sup>, a śmiertelność z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie wiekowej pomiędzy 20, a 30 rokiem życia jest 100 razy większa niż w ogólnej populacji.<sup>10</sup> Wczesna identyfikacja pacjentów z FH i wczesnie rozpoczęte skuteczne leczenie hipolipemizujące pozwalają na zmniejszenie częstości incydentów sercowo-naczyniowych, istotną redukcję śmiertelności oraz umożliwiają osiągnięcie przez pacjentów z FH oczekiwanej długości życia dla populacji ogólnej.<sup>11,12</sup> Dodatkowo, zmniejszenie częstości zdarzeń sercowo naczyniowych, i przedwczesnych zgonów, ma ogromne

znaczenie ekonomiczno-społeczne poprzez ograniczenie zjawiska niepełnosprawności i utraconej produktywności. Koszty pośrednie chorób sercowo naczyniowych wynikających z miażdżycy tętnic są znacznie wyższe niż koszty pośrednie.<sup>19</sup> Zgodnie z wytycznymi leczenia zaburzeń lipidowych ESC/EAS z 2016 roku pacjenci z FH wymagają intensywnego leczenia hipolipemizującego, a u pacjentów u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowych wartości stężenia LDL-C, zalecane jest rozważenie leczenia z zastosowaniem inhibitorów PCSK9.<sup>13</sup> Populacja pacjentów z FH proponowana do objęcia leczeniem alirokumabem w ramach programu lekowego, 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 bardzo wysokie stężenie LDL-C (dalekie jest od rekomendowanego).

Lek Praluent (alirokumab) został zarejestrowany w celu leczenia dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub z dyslipidemią mieszaną. Program badawczy alirokumabu (ODYSSEY) jest bardzo szeroki i obejmuje kilkanaście badań dotyczących pacjentów z hipercholesterolemią z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Cztery badania programu ODYSSEY dedykowane zostały pacjentom z największymi aktualnie niezaspokojonymi potrzebami medycznymi tj. pacjentom z hipercholesterolemią rodzinną. Grupa chorych na hipercholesterolemię rodzinną objęta dedykowanymi projektami z zastosowaniem alirokumabu stanowi najliczniejszą dotychczas przebadaną w ramach programów rozwojowych leków.<sup>14</sup>

Populacja pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną wskazana w propozycji programu lekowego to wyselekcjonowana grupa chorych o najbardziej niezaspokojonych potrzebach medycznych, z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, grupa zdecydowanie zawężona w stosunku do rekomendowanej do leczenia z zastosowaniem inhibitorów PCSK9 w ramach aktualnych wytycznych ESC/EAS.<sup>13,15</sup> Zawężenie populacji w ramach proponowanego programu lekowego wynika z rekomendacji zawartej w Opinii Rady Przejrzystości nr 114/2017 z dnia 8 maja 2017 roku i świadomości o ograniczonych możliwościach budżetowych płatnika. Jedyną aktualnie w Polsce alternatywą dla pacjentów, którzy mogliby być objęci proponowanym programem lekowym jest procedura LDL aferezy. Ta metoda terapii jest bardzo droga, trudno dostępna w Polsce (niewiele ośrodków ją wykonuje) i łączy się z dyskomfortem dla chorych zarówno ze względu na konieczność reorganizacji lub ograniczenia aktywności zawodowej, jak i względów czysto medycznych, tj. ryzykiem wstąpienia powikłań. Z metodyki aferezy wynika fakt jedynie przejściowego obniżenia poziomu LDL-C z koniecznością powtarzania u chorego uciążliwych i obciążonych ryzykiem zabiegów. Co istotne to fakt, że populacja w badaniach nad alirokumabem zwiera w sobie populację wnioskowaną (wśród pacjentów obserwowanych w badaniach znajdowali się pacjenci spełniający kryteria proponowanego programu lekowego), na co wskazują średnie/mediany wyjściowego stężenia LDL-C wraz odchyleniem standardowym oraz informacje dotyczące

poprzedzającego leczenia hipolipemizującego.<sup>14,16,17</sup> Ponad połowa pacjentów w badaniu ODYSSEY ESCAPE (populacja amerykańska) to populacja zbliżona do populacji proponowanej do objęcia leczeniem alirokumabem w programu lekowego.<sup>17</sup>

1. 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.
2. Cuchel M et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35:2146–2157.
3. Khera AV et al. Diagnostic yield of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2578–2589
4. Raal FJ et al. Low-density lipoprotein cholesterol bulk is the pivotal determinant of atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1999;83:1330–1333.
5. Schmidt HH et al. Relationship of cholesterol-year score to severity of calcific atherosclerosis and tissue deposition in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1996;77:575–580.
6. Wiegman A et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36:2425–2437.
7. Gidding SS et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 2167–92.
8. Benn M et al. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3956–64.
9. Watts GF et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 148–72.
10. Familial Hypercholesterolemia. A Report of a WHO consultation. WHO. Geneva, Switzerland, 1998.
11. Neil A et al. Reductions in all-cause, cancer and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Eur. Heart J*, 2008; 29: 2625–2633.
12. Pijlman AH et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*, 2010; 209: 189–194.
13. 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.
14. 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.
15. 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]
16. Ginsberg HN et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016 Oct;30(5):473-483
17. Moriarty PM et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J*. 2016 Dec 21;37(48):3588-3595
18. Massimo F. Piepoli et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 29, 1 August 2016
19. Jankowski et al. Opieka koordynowana po zawale serca. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. *Kardiologia Polska* 2016;74(8):800-811.

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>24</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

<sup>24</sup> 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.)

| <b>Numer*</b><br>(rozdziału, tabeli,<br>wykresu, strony) | <b>Uwagi</b> |
|----------------------------------------------------------|--------------|
|                                                          |              |
|                                                          |              |

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

#### **b. Uwagi do analizy ekonomicznej**

| <b>Numer*</b><br>(rozdziału, tabeli,<br>wykresu, strony) | <b>Uwagi</b> |
|----------------------------------------------------------|--------------|
|                                                          |              |
|                                                          |              |

\* 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**

| <b>Numer*</b><br>(rozdziału,<br>tabeli,<br>wykresu,<br>strony) | <b>Uwagi</b> |
|----------------------------------------------------------------|--------------|
|                                                                |              |
|                                                                |              |

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

#### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

| <b>Numer*</b><br>(rozdziału, tabeli,<br>wykresu, strony) | <b>Uwagi</b> |
|----------------------------------------------------------|--------------|
|                                                          |              |
|                                                          |              |

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