

| | |
|--|------------|
| AGENCJA OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI | |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> 2018 -01- 12 </div> | |
| Sekretariat Główny | |
| lp. z kontr.wpł. | <i>332</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 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: *Zbigniew Gaciong*

Dotyczy wniosku/ów będącego/yh 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 upubliczniętym 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

⁵ niepotrzebne skreślić

- 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 zespole ekspertów (Advisory Board) firmy Sanofi

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI ..


Warszawa, 11 stycznia 2018

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

| Numer* (rozdziału, labeli, wykresu, strony) | Uwagi |
|---|--|
| <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> | <p>Wszystkie punkty końcowe w badaniach włączonych do analizy są surogatami, brak twardych punktów końcowych.</p> <p><i>Związek skutkowo-przyczynowy pomiędzy stężeniem cholesterolu LDL (LDL-C), a ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy został w sposób nie budzący wątpliwości udowodniony. Dowody oparte na badaniach doświadczalnych, epidemiologicznych oraz wynikach prób klinicznych z twardymi punktami końcowymi zostały podsumowane w Stanowisku Panelu Ekspertów Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego.¹ Wykazano, że wysokie stężenie LDL-C jest podstawowym czynnikiem determinującym wystąpienie i rozwój chorób sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy. Obniżenie stężenia LDL-C, wiąże się z redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego względnego i bezwzględnego. Istotne jest jak najwcześniejsze i jak największe obniżenie stężenia LDL-C u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (szczególnie pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną).¹ W oparciu o najnowsze wyniki badań klinicznych – także z zastosowaniem inhibitorów PCSK9, w najnowszych wytycznych grupy ekspertów zalecają obniżenie LDL-C do wartości poniżej 55 mg/dl w grupie chorych o najwyższym ryzyku (extreme risk), do których zaliczają się pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną²</i></p> <p><i>W przypadku pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią potwierdzono ponadto, że wcześniej rozpoczęte i intensywne leczenie hipolipemizujące może istotnie ograniczyć kumulację LDL cholesterolu w tętnicach i zmniejszyć u tych chorych ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, do ryzyka występującego w populacji nieobciążonej hipercholesterolemią rodzinną³.</i></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. <i>Eur Heart J</i>. 2017 Aug 21;38(32):2459-2472.</p> <p>2. Jellinger PS et al American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Guidelines For Management Of Dyslipidemia And Prevention Of Cardiovascular Disease. <i>Endocrine Practice Vol 23 (Suppl 2) April 2017</i> ,</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>Rozdział 4.1.3.2 str. 27</p> | <p>Ograniczenia jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy W badaniu ODYSSEY ESCAPE nie podano charakterystyki wyjściowej pacjentów sprzed włączenia zabiegów LDL-aferezy</p> <p><i>W badaniu ODYSSEY ESCAPE uczestniczyli chorzy z wywiadem długotrwałej terapii LDL-aferezą. Mediana stosowania terapii wynosiła ok. 5 lat (z niewielką różnicą pomiędzy grupą badaną a placebo), a najdłuższy czas leczenia aferezą przekraczał 30 lat. Profil lipidowy tych pacjentów przed włączeniem aferezy w znacznej mierze zależał od dostępnych w tym czasie metod leczenia hiperlipidemii a nie tylko stopnia ciężkości hipercholesterolemii. Zatem dane wyjściowe (sprzed aferezy) nie mogą być użyte jako punkt odniesienia dla skuteczności aferezy w połączeniu z alirokumabem lub placebo¹.</i></p> <p>1. Moriarty PM, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. <i>Eur Heart J</i>. 2016;37:3588-3595</p> |
| <p>Rozdział 4.1.3.2 str. 28</p> | <p>Populacja pacjentów w uwzględnionych badaniach jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana.</p> |

| | |
|--------------------------------------|--|
| Rozdział 12, Tabela 52 str. 79 | <p><i>Alirokumab (preparat Praluent) został przebadany w ramach programu badawczego ODYSSEY, w grupie pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka, w tym również pacjentów cierpiących na hipercholesterolemię rodzinną. Na podstawie uzyskanych wyników badań lek zarejestrowano z szerokim wskazaniem leczenia dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub z dyslipidemią mieszaną.¹</i></p> <p><i>Cztery badania programu ODYSSEY (FHI, FHII, HIGH FH i ESCAPE) dotyczyły wyłącznie pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną. Również w badaniu ODYSSEY LONG TERM, istotny odsetek pacjentów stanowili chorzy na rodzinną hipercholesterolemię (ok. 18%).^{2,3,4}</i></p> <p><i>Grupa pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną włączona do badań z zastosowaniem alirokumabu, stanowi dotychczas największą grupę osób z tym schorzeniem przebadaną w ramach programów rozwojowych leków.⁵</i></p> <p><i>Populacja pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną wskazana w propozycji programu lekowego, to szczególna grupa chorych z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, na skutek utrzymującego się bardzo wysokiego stężenia cholesterolu LDL, pomimo intensywnego leczenia hipolipemizującego, wymagająca jak najszybszego zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Grupa ta, jest zdecydowanie zawężona w stosunku do rekomendowanej, do leczenia z zastosowaniem inhibitorów PCSK9 w ramach aktualnych wytycznych ESC/EAS.^{6,7} 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. Populacja objęta programem Odyssey zawiera 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. Ponad 50 % pacjentów w badaniu ODYSSEY ESCAPE to pacjenci amerykańscy, leczeni LDL aferezą zgodnie z wytycznymi National Lipid Association, zbliżonymi do kryteriów zaproponowanych jako kryteria kwalifikacji do programu lekowego.⁴</i></p> <p><i>1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Praluent 2016 (http://www.ema.europa.eu.)</i></p> <p><i>2. Robinson JG et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. N Engl J Med 2015;372:1489-99.</i></p> <p><i>3. 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</i></p> <p><i>4. 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):3588-35951. 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. J Clin Lipidol. 2017 Jan - Feb;11(1):195-203.e4.</i></p> <p><i>6. 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.</i></p> <p><i>7. 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]</i></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

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.

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.

11-01-2018

Zbigniew Galiński

