

**Praluent® (alirokumab) w leczeniu dorosłych
pacjentów z heterozygotyczną
hipercholesterolemią rodzinną lub bardzo
wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-
naczyniowego oraz pacjentów pediatrycznych
z heterozygotyczną hipercholesterolemią
rodzinną**

Uzupełnienie wymagań minimalnych

Warszawa, 2025

healthquest.pl

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>



W nawiązaniu do pisma AOTMiT o sygnaturze OT.423.1.22.2025.2.MS z dnia 28.04.2025 r. poniżej przedstawiono odpowiedzi i wyjaśnienia odnośnie do uwag w nim zawartych.

1 Uwagi w ramach aktualności przedstawionej dokumentacji

1.1 Uwaga AOTMiT:

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku tj. 13.11.2024 r. (§ 3 Rozporządzenia):

- Proszę o aktualizację analiz o rekomendacje refundacyjne PBAC 2023¹, HAS 2024² oraz TLV 2024³.
- Przegląd wytycznych klinicznych przedstawiony w ramach APD nie jest aktualny (data: 07.04.2023 r.), uprzejmie proszę o jego aktualizację uwzględniając wytyczne m.in. ESC 2023⁴ oraz stanowisko ekspertów PTK 2023⁵.
- Przedstawione w AKL dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianej interwencji pochodzące z zasobów baz: EMA/EudraVigilance, VigAccess oraz FDA/FAERS wymagają aktualizacji.
- Proszę o weryfikację i aktualizację przedstawionych w AKL i AE diagramów PRISMA pod kątem zgodności z aktualnie obowiązującym nowym wzorem diagramu⁶.

Ponadto zwracam się z prośbą o uwzględnienie w analizach opisu wytycznych klinicznych, rekomendacji refundacyjnych, a także dowodów naukowych opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Dokumenty APD, AKL oraz AE zostały zaktualizowane.

Rozdział 16 aneks 5 dotyczący komunikatów bezpieczeństwa został zaktualizowany o najnowsze dane pochodzące z baz danych URPL, EMA/EudraVigilance, WHO/VigAccess oraz FDA/FAERS [AKL Pralent].

W dokumencie APD zaktualizowano przeglądy rekomendacji refundacyjnych i wytycznych klinicznych. Rozdział 3.2.1.2.4 został zaktualizowany o rekomendacje refundacyjne PBAC 2023, HAS 2024 oraz TLV 2024, natomiast rozdział 8.1 zaktualizowano o wytyczne ESC 2023, stanowisko ekspertów PTK 2023 oraz wytyczne Myśliwiec 2024.

Zaktualizowano również wszystkie schematy PRISMA, w ramach AKL i AE, zgodnie z obowiązującym nowym wzorem diagramu.

2 Uwagi w ramach analizy problemu decyzyjnego / analizy klinicznej

2.1 Uwaga AOTMiT:

W APD nie przedstawiono wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku,

w szczególności odnoszących się do polskiej populacji - wskazano, iż dane epidemiologiczne wraz z oszacowaniami liczby pacjentów dla każdej z populacji objętych wnioskiem przedstawiono w BIA. Przyjęte podejście nie jest zgodne z wymaganiami minimalnymi, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją. (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Zgodnie z uwagą Agencji, rozdział 2.5 dokumentu APD został zaktualizowany o odpowiednie wskaźniki epidemiologiczne.

2.2 Uwaga AOTMiT:

W APD przedstawiono opis ewelokumabu jako technologii opcjonalnej, przy czym przedstawione informacje odnośnie ceny, sposobu finansowania leku oraz zakresu wskazań objętych refundacją (Aneks 7) są błędne. Proszę o weryfikację. (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Informacje dotyczące ewelokumabu zostały zaktualizowane według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.

2.3 Uwaga AOTMiT:

W ramach PICOS oceniane efekty zdrowotne w ramach oceny skuteczności zostały zdefiniowane w sposób bardzo precyzyjny i szczegółowy, co stwarza ryzyko wykluczenia niektórych badań (np. oceniających parametry lipidowe w populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego; surogatowe punkty końcowe w populacji z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną). Brak uzasadnienia dla przyjętego podejścia. (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit. c Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

W ramach schematu PICOS przedstawiono oceniane efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna. W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych. Niemniej przeprowadzone wyszukiwania badań klinicznych w ramach przeprowadzonych przeglądów systematycznych nie ograniczały się jedynie do wymienionych punktów klinicznych. Zgodnie z kryteriami włączenia do przeglądów systematycznych (rozdział 2.1.3 – opracowania wtórne, oraz rozdział 3.1.3 – badania pierwotne [AKL Praluent]) w publikacjach analizowany miał być co najmniej jeden z wymienionych punktów końcowych. Tym samym nie ograniczało to włączenia badań oceniających inne punkty końcowe, jak np. wymienione parametry lipidowe w populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego czy surogatowe punkty końcowe w populacji z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Również

w ramach schematu PICOS doprecyzowano opis charakterystyki ocenianych efektów zdrowotnych aby było to spójne i przejrzyste.

2.4 Uwaga AOTMiT:

Uprzejmie proszę o weryfikację pod kątem kwalifikacji do przeglądu na rzecz analizy klinicznej następujących opracowań wtórnych (§ 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia):

- *Rajendran 2024,*
- *Liu 2024,*
- *Jiang 2025,*
- *Zhang 2025.*

Odpowiedź wnioskodawcy:

Dokument AKL został zaktualizowany.

Zaktualizowano rozdział 2.2.1 AKL, uwzględniając dodatkowo opracowania wtórne Liu 2024, Jiang 2025 oraz Zhang 2025. Charakterystykę niniejszych opracowań wtórnych, ocenę ich wiarygodności wg skali AMSTAR 2 oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono we wspomnianym rozdziale 2.2.1 AKL.

Publikacja Rajendran 2024 nie została zakwalifikowana do przeglądu opracowań wtórnych, ponieważ nie spełniła cech wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:

- co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
- wyszukiwanie przeprowadzone w przynajmniej dwóch spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library;

zgodnie z kryteriami włączenia do opracowania (rozdział 2.1.3.1 AKL).

2.5 Uwaga AOTMiT:

Schemat PICOS przedstawiony w ramach APD różni się względem schematu PICOS w AKL. Proszę o uspoźnienie przyjętych kryteriów selekcji badań.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Schemat PICOS został zaktualizowany i doprecyzowany (zgodnie z otrzymanymi uwagami) oraz ujednolicony w ramach załączonych dokumentów analiz – dokument APD oraz AKL zostały zaktualizowane.

2.6 Uwaga AOTMiT:

Proszę o weryfikację zgodności definicji populacji docelowej z zapisami proponowanego programu lekowego określającego populacją docelową (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia):

- *dla populacji dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wskazano kryterium „LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l)*

pomimo stosowanej diety”, które nie jest w pełni zgodne z zapisami proponowanego programu lekowego (określającymi populację wnioskowaną), które precyzują dodatkowo „leczenie hipolipemizujące w postaci intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem (...)”;

- dla populacji z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego wskazano kryterium „LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowanej diety i intensywnego leczenia statynami przez co najmniej 6 tygodni w maksymalnych tolerowanych dawkach (...)”. Zapisy te nie są spójne z zapisami proponowanego programu lekowego określającymi dodatkowy warunek dotyczący intensywnego leczenia statynami - „w tym leczenia skojarzonego z ezetymibem”.*
- dla populacji pediatrycznej pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wskazano kryterium „LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i zoptymalizowanego leczenia statynami (...)”, które nie jest zgodne z zapisami programu lekowego, gdzie wskazuje się w sposób bardziej ogólny zoptymalizowane leczenie hipolipemizujące zgodnie z obowiązującymi wytycznymi towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych.*

Odpowiedź wnioskodawcy:

W ramach schematu PICOS uściślono definicję populacji zgodnie z treścią zaproponowanego programu lekowego i jego kryteriami kwalifikacji. Jest to populacja ogólna, która będzie mogła być leczona alirokumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego. Niemniej, w związku z faktem, że celem złożonego wniosku jest rozszerzenie populacji objętej obecnie refundacją w ramach programu lekowego B.101, w dalszych częściach schematu PICOS oraz w poszczególnych analizach HTA skupiono się na inkrementach wnioskowanych kryteriów kwalifikacji.

2.7 Uwaga AOTMiT:

W ramach analiz jako interwencję wskazano alirokumab bez doprecyzowania sposobu stosowania - monoterapia i/lub skojarzenie ze statynami ± ezetymib. (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Zaktualizowano i doprecyzowano sposób stosowania alirokumabu w dokumentach złożonych analiz HTA. Zgodnie z ChPL Praluent alirokumab (Praluent®) stosowany jest w:

- skojarzeniu ze statyną lub ze statyną stosowaną razem z innymi lekami hipolipemizującymi, lub
- monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi [ChPL Praluent].

Warto podkreślić, że w taki sposób był rozumiany od początku schemat stosowania alirokumabu, jednak słusznie zauważono, że w ramach opisu interwencji brakowało ni mniejszego doprecyzowania.

2.8 Uwaga AOTMiT:

Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi. (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia)

W AKL nie uwzględniono:

- statyn ± ezetymib jako komparatora dla populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego oraz dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. W PICOS przyjęto, że komparatorem w tej populacji pacjentów jest opieka standardowa (odpowiadająca placebo w badaniach klinicznych) lub brak komparatora. Analitycy Agencji wskazują, że w polskiej praktyce klinicznej za opiekę standardową w rozpatrywanym przypadku należy uznać kontynuację leczenia statynami ± ezetymib. Ponadto wskazuje się, że w części z zakwalifikowanych badań w ramach grupy kontrolnej pacjenci otrzymywali SoC w postaci statyn ± ezetymib. Proszę o weryfikację przyjętego założenia.*
- ewolokumabu jako komparatora dla wnioskowanej interwencji w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 10 do 18 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (patrz pkt 3 - rozbieżności w schemacie PICOS pomiędzy APD a AKL). W ramach APD wskazano, że w Polsce nie ma dostępnego leku, który mógłby stanowić komparator dla alirokumabu w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 8 do 10 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, natomiast w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 10 do 18 lat odpowiednim komparatorem jest ewolokumab.*

Należy przyjąć, że w przypadku uwzględnienia ewolokumabu jako komparatora dla wnioskowanej interwencji oraz brakiem RCT dowodzącego wyższości alirokumabu nad ewolokumabem, zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Uprzejmie proszę o uwzględnienie powyższych uwag w odniesieniu do wszystkich analiz.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Dokument AKL został zaktualizowany w zakresie uwzględnionych komparatorów oraz ich definicji.

W populacjach pacjentów dorosłych (dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego oraz dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)) potrzymano wybór opieki standardowej jako właściwego komparatora. Rozwinięto i doprecyzowano sformułowanie „opieka standardowa”, która rozumiana jest jako leczenie statynami ± ezetymibem (odpowiadająca placebo w badaniach klinicznych). Warto podkreślić, że niniejsze doprecyzowanie nie wpływa na wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych, gdyż w ramach badań klinicznych w taki sam sposób była definiowana opieka standardowa (jako leczenie statynami ± ezetymibem) i reprezentowana przez ramię kontrolne / grupę placebo. Potwierdzają to kryteria kwalifikacji do badań klinicznych analizowanych w ramach AKL oraz

charakterystyka początkowa pacjentów tych badań (rozdział 21, 22, 23 AKL). Dla przykładu, w ramach badań włączonych do analizy w populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w badaniu ODYSSEY LongTerm wszyscy pacjenci stosowali statyny, a około 15% również ezetymib. Podobnie w badaniu ODYSSEY FH I, gdzie poza stosowaniem statyn (100% pacjentów) około 56% badanych przyjmowało również ezetymib. Analogiczna sytuacja ma miejsce w badaniu ODYSSEY OUTCOMES, włączonym do analizy klinicznej w populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, w którym odsetek pacjentów stosujących statyny wynosił ponad 95%, a około 3% badanych przyjmowało również ezetymib.

W populacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 10 do 18 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, zgodnie z niniejszą uwagą, uwzględniono jako komparator dodatkowo ewolokumab. W związku z tym wykonano systematyczny przegląd badań pierwotnych dla ewolokumabu w populacji pacjentów pediatrycznych z HeFH. W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących alirokumab z ewolokumabem dlatego zdecydowano się wykonać porównanie pośrednie. Przeprowadzone porównanie pośrednie obejmowało wyłącznie analizę skuteczności eksperymentalnej i analizę bezpieczeństwa. Zdecydowano się nie przeprowadzać analizy skuteczności praktycznej dla komparatora, ponieważ dla interwencji nie odnaleziono żadnego badania oceniającego skuteczność praktyczną w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Do przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dla ewolokumabu dotyczących skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa włączono ostatecznie jedno badanie RCT – HAUSER-RCT (opisane w siedmiu publikacjach). Dokładny opis przeprowadzonego przeglądu badań pierwotnych dla komparatora przedstawiono w rozdziale 4 AKL, natomiast pełną charakterystykę włączonego badania (HAUSER-RCT) przedstawiono w rozdziale 24 AKL. Po analizie heterogeniczności odnalezionych badań w populacji pacjentów pediatrycznych z HeFH (rozdział 5.3 AKL) zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego dla alirokumabu w porównaniu z ewolokumabem metodą Buchera. Rozdział 7.3 AKL zaktualizowano o wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego [AKL Praluent].

2.9 Uwaga AOTMiT:

W PICOS, w ramach kryteriów selekcji odnoszących się do rodzajów badań nie uwzględniono badań wtórnych. Ponadto, nie odniesiono się do rodzaju publikacji, w związku z czym niejasne jest czy do przeglądu kwalifikowano wyłącznie publikacje pełnotekstowe, czy również abstrakty. Nie sprecyzowano również języka publikacji włączanych do przeglądu. (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Schemat PICOS został zaktualizowany, w opisie domeny typy badań dodano informację, że analizowano również badania wtórne – metaanalizy, przeglądy systematyczne oraz raporty HTA. Natomiast pełny opis przeprowadzonego przeglądu systematycznego opracowań wtórnych znajduje się w rozdziale 2 AKL. W kryteriach włączenia oraz wyłączenia z opracowania znajduje się informacja na temat rodzaju włączanych opracowań wtórnych (rozdział 2.1.3 i 2.1.4 AKL).

Przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia przeprowadzonych przeglądów systematycznych, zarówno w zakresie opracowań wtórnych, jak i badań pierwotnych, zawierają informację na temat rodzaju publikacji oraz języka publikacji:

- Przegląd opracowań wtórnych:
 - Zgodnie z kryteriami wyłączenia z opracowania wykluczono „doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych” oraz w przypadku „braku publikacji pełnotekstowej” (rozdział 2.1.4 AKL),
 - Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączono „publikacja w języku polskim lub angielskim” (rozdział 2.1.3 i jego podrozdziały AKL);
- Przegląd opracowań pierwotnych – zgodnie z kryteriami wyłączenia do analizy włączono:
 - „badania opublikowane w formie pełnotekstowej” (rozdział 3.1.3 i jego podrozdziały AKL),
 - „publikacje w języku polskim lub angielskim” (rozdział 3.1.3 i jego podrozdziały AKL).

2.10 Uwaga AOTMiT:

W odniesieniu do strategii wyszukiwania przedstawionej w AKL (Aneks 1) proszę o weryfikację czy w rzeczywistych przeszukianiach baz informacji medycznej zastosowano polską nazwę substancji czynnej. Zwraca się również uwagę, że w finalnej kwerendzie zawężającej wyniki w bazie PubMed zastosowane filtry uniemożliwiają identyfikację badań RWE na rzecz oceny efektywności praktycznej. (§ 4 ust. 3 pkt 3 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Polska nazwa substancji czynnej w strategii wyszukiwania jest tylko i wyłącznie literówką w tabelach przedstawionych w rozdziale 12 Aneks 1 AKL. Strategia przeprowadzonego wyszukiwania została zweryfikowana, przez ponowne jej wykonanie na dwa sposoby: ze sprawdzeniem kwerend „alirocumab” oraz „alirokumab”. Wyniki przeprowadzonych przeszukiwań wskazują jednoznacznie, że rzeczywiste przeszukiwania baz informacji medycznej zostało przeprowadzone prawidłowo, tj. z anglojęzyczną nazwą substancji czynnej, tj. „alirocumab”. Niniejsza literówka została poprawiona w zaktualizowanym dokumencie AKL (rozdział 12).

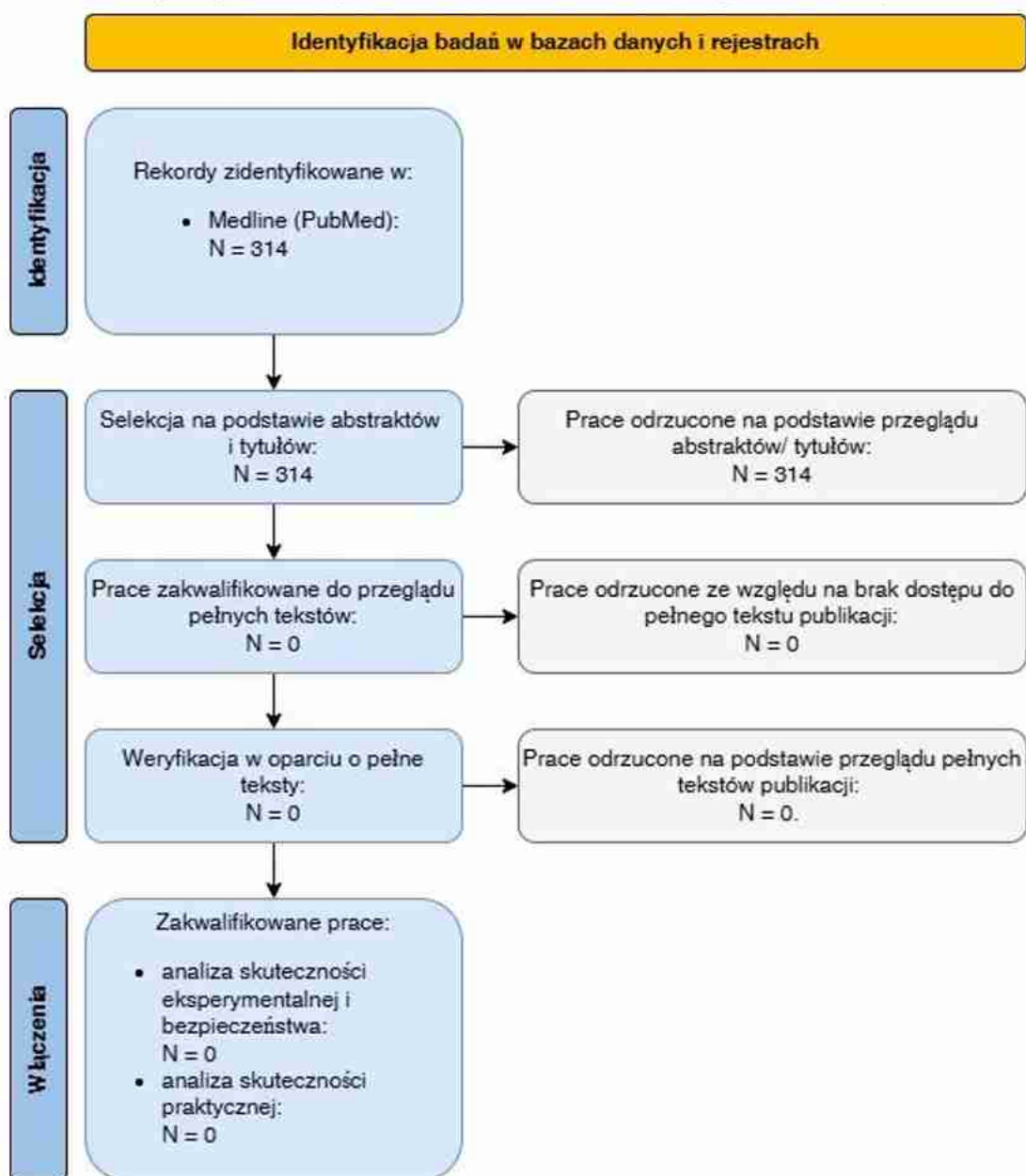
Celem uniknięcia pominięcia jakichkolwiek danych RWE powtórzono przegląd wykonany w bazie PubMed (MEDLINE). Zaktualizowaną strategię przeszukiwania bazy MEDLINE, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych, dotyczącą wnioskowanej interwencji, przedstawiono w Tab. 1. Ostatnie wyszukanie wykonano dnia 19 maja 2025 r. Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS. Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (B.T. i A.B.). W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

W ramach zaktualizowanego przeglądu systematycznego oceniono wstępnie 314 abstraktów. Po selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły oraz wykluczeniu powtórzeń względem pierwotnego przeglądu systematycznego, nie zidentyfikowano prac, których pełne teksty poddanoby szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Tym samym do przeglądów systematycznych nie włączono żadnych nowych opracowań. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań przedstawiono poniżej na Rys. 1.

Tab. 1. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych– data ostatniego przeszukiwania 19.05.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	alirocumab	1 135
#2	alirocumab [supplementary concept]	584
#3	alirocumab [tw]	1 113
#4	REGN727 [tw]	25
#5	REGN 727 [tw]	3
#6	REGN-727 [tw]	3
#7	praluent [tw]	51
#8	SAR236553 [tw]	21
#9	SAR-236553 [tw]	2
#10	SAR 236553 [tw]	2
#11	REGN727 monoclonal antibody[tw]	1
#12	monoclonal antibody REGN727 [tw]	24
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1 147
#14	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 Filters: Case Report, Clinical Study, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	314

Rys. 1. Aktualizacja selekcji badań włączonych do przeglądu systematycznego w ramach przeglądu bazy PubMed – badania RWE (diagram PRISMA).



2.11 Uwaga AOTMiT:

Nie przedstawiono w formie tabelarycznej wyników badania Elis 2023 odnoszących się do skuteczności praktycznej alirokumabu. (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Zaktualizowano rozdział 7.2.1.2.4 dokumentu AKL, w którym to poza istniejącym opisem badania Elis 2023 i jego wyników, przedstawiono również w formie tabelarycznej wyniki w zakresie skuteczności praktycznej.

3 Uwagi w ramach analizy ekonomicznej (AE)

3.1 Uwaga AOTMiT:

Przedstawiono łączną analizę CUA dla populacji dorosłych z HeFH i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, natomiast, ze względu na różny materiał dowodowy przedstawiony w ramach AKL, różnice w uzyskiwanych efektach zdrowotnych oraz odrębne kryteria kwalifikacji do leczenia wg zapisów programu lekowego, zasadnym jest przedstawienie osobnych analiz podstawowych dla populacji pacjentów z HeFH (profilaktyka pierwotna) i populacji z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, zamiast dla kohorty złożonej. (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

W konsekwencji powyższego, analiza ekonomiczna nie spełnia również § 5 ust. 2 pkt 1 lit. b i pkt 2 oraz ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia w kontekście oszacowań dla poszczególnych populacji pacjentów.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na budżet została przeprowadzona niezależnie dla populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych oraz dla populacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną.

[REDACTED]

[REDACTED]

3.2 Uwaga AOTMiT:

Przekazany do Agencji model MS Excel nie pozwala na odtworzenie i weryfikację wszystkich obliczeń m.in. w zakresie oszacowań dla użyteczności czy znormalizowanego HR dla ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Proszę o przedstawienie wszystkich źródeł danych wykorzystanych do oszacowań w modelu w sposób umożliwiający ich weryfikację. Uprzejmie proszę również o dostarczenie raportu technicznego do przekazanego modelu (z opisem sposobu działania modelu) z uwagi na liczne i niejasne adaptacje modelu z Wielkiej Brytanii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Opis oszacowań użyteczności oraz znormalizowanych wartości ryzyk został uzupełniony w dokumencie analizy ekonomicznej - rozdział 2.5 oraz 2.6. Do wniosku dołączono raport techniczny do przekazanego modelu (w języku angielskim). Ponadto, do dokumentu analizy dołączono aneks, w którym przedstawiono opis modelu ekonomicznego z dodatkowymi wskazówkami dotyczącymi jego użytkowania.

3.3 Uwaga AOTMiT:

W analizie wrażliwości „Analizowano wpływ zastosowania alternatywnego źródła danych dotyczących bazowych użyteczności. Zastosowano użyteczności dla analogicznej subpopulacji z korektą względem wieku” - nie wyjaśniono i nie uzasadniono w dokumencie przyjętego podejścia. (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia). W ramach analizy wrażliwości nie przetestowano alternatywnego źródła danych dla użyteczności (pochodzącego np. z badań zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu).

Odpowiedź wnioskodawcy:

W wariancie podstawowym analizy ekonomicznej wartości użyteczności, przypisane do analizowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, [REDACTED]. Następnie, na podstawie wartości użyteczności przypisanych do zdarzeń, oszacowano bazowe wartości użyteczności charakteryzujące daną subpopulację. [REDACTED]

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono przegląd użyteczności (Aneks 2), w wyniku którego zidentyfikowano 12 publikacji włączonych do opracowania. Jak pokazano w Tabeli 93 [AE Praluent], w żadnej z włączonych publikacji nie odnaleziono wartości użyteczności dla wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wyjątkiem jest praca Bhatt 2020¹, w której podano wartości dekrementów użyteczności związanych z wystąpieniem analizowanych zdarzeń. Należy jednak zauważyć, że dekrementy te zostały wyrażone względem wartości bazowej użyteczności stanu po ostrym zespole wieńcowym, a ich wartość odbiegała od wartości odnalezionych w pozostałych włączonych analizach. Przykładem jest wartość dla udaru niedokrwiennego - przyjmując użyteczność bazową oraz dekrement użyteczności, zgodnie z publikacją Bhatt 2020, jako odpowiednio 0,893 oraz -0,073, wartość użyteczności stanu ostrego po udarze niedokrwiennym została oszacowana jako 0,82. Wartość ta znacząco przewyższa inne odnalezione użyteczności oraz wartość przyjętą w analizie podstawowej.

Biorąc pod uwagę niekompletność odnalezionych danych oraz niepewność związaną z wartościami przedstawionymi w publikacji Bhatt 2020, [REDACTED]

¹ Bhatt, D. L., Briggs, A. H., Reed, S. D., Annemans, L., Szarek, M., Bittner, V. A., Diaz, R., Goodman, S. G., Harrington, R. A., Higuchi, K., Joulain, F., Jukema, J. W., Li, Q. H., Mahaffey, K. W., Sanchez, R. J., Roe, M. T., Lopes, R. D., White, H. D., Zeiher, A. M., Schwartz, G. G., ... ODYSSEY OUTCOMES Investigators (2020). Cost-Effectiveness of Alirocumab in Patients With Acute Coronary Syndromes: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(18), 2297-2308. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.029>

[REDAKOWANE] Scenariusz ten rozważano zarówno w przypadku populacji bardzo wysokiego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, jak i populacji dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną.

3.4 Uwaga AOTMiT:

W szacowaniu kosztów leczenia hipolemizującego w ramach SoC nie uwzględniono preparatów złożonych statyny + ezetymib. Należy zauważyć, że stosowanie u pacjentów po zawale właśnie takich produktów jest rekomendowane przez wytyczne (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021) m.in. z uwagi na lepszą adherencję skutkującą większymi możliwościami osiągnięcia celu terapeutycznego. Uprzejmie proszę o ich uwzględnienie w AE i BIA. (§ 5 ust. 2 pkt 1 lit. a Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca przychyliła się do uwagi Agencji. W analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet uwzględniono preparaty złożone zawierające atorwastatinę i ezetymib.

3.5 Uwaga AOTMiT:

- a) *Wskazano, że w analizie CUA wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę, który dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów, kosztów jednostkowych oraz stóp dyskontowych. W związku z powyższym należy uznać, że model nie został dostosowany pod względem charakterystyki populacji. Model bazuje na danych epidemiologicznych (tj. m.in. średni poziom LDL-C, wartości początkowe ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych) dotyczących populacji brytyjskiej, tym samym AE odnosi się do populacji innej niż wnioskowana. Ze względu na różnice ekonomiczne, społeczne oraz systemowe, dane pochodzące z rejestru prowadzonego w UK nie są odpowiednie do szacowania potencjalnej skuteczności interwencji w warunkach polskiej praktyki. Dla populacji polskiej można odnaleźć wiarygodne dane rejestrowe, które można wykorzystać w celu dopasowania danych wejściowych do modelu. Mając na uwadze powyższe, uprzejmie proszę o dostarczenie modelu wykorzystującego dane odpowiadające populacji polskiej tj. dane z polskich rejestrów.*

Odpowiedź wnioskodawcy:

Model ekonomiczny umożliwia przeprowadzenie analizy dla dwóch kohort - dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych (zgodnie z proponowanym programem lekowym). Dane dotyczące wieku pacjentów, odsetka mężczyzn, odsetka chorych z cukrzycą oraz struktury kohort zaczerpnięto z polskich publikacji źródłowych oraz danych rejestrowych.

Z kolei dane w zakresie wejściowych ryzyk wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz średnich poziomów LDL-C [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwzględnienie w analizie powyższych subpopulacji jest kluczowym elementem polonizacji modelu ekonomicznego, ponieważ umożliwia dopasowanie modelowanych kohort do grup pacjentów objętych wnioskowanymi zmianami w programie lekowym B.101.

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach pracy nad polonizacją modelu przeanalizowano liczne polskie publikacje i badania dotyczące docelowych populacji, m.in. publikacje omawiające dane zgromadzone w ramach rejestru TERCET², dane z rejestru PL-ACS³ czy dane POLSCORE2-OP⁴. Uznano jednak, że odnalezione dane nie charakteryzują się wystarczającym stopniem szczegółowości, pozwalającym na odpowiednią implementację w modelu.

[REDACTED]

² Dyrbus, K., Gasior, M., Desperak, P., Nowak, J., Osadnik, T., & Banach, M. (2019). Characteristics of lipid profile and effectiveness of management of dyslipidaemia in patients with acute coronary syndromes - Data from the TERCET registry with 19,287 patients. *Pharmacological research*, 139, 460-466. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.12.002>

Dyrbuś, K., Gaśior, M., Desperak, P., Osadnik, T., Nowak, J., & Banach, M. (2019). The prevalence and management of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome in the Polish tertiary centre: Results from the TERCET registry with 19,781 individuals. *Atherosclerosis*, 288, 33-41. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.899>

³ Raport PL-ACS za rok 2024.

⁴ Kalkulator ryzyka POLSCORE2-OP.

Oznacza to, iż polonizacja modelu w zakresie ryzyk bazowych wiązałaby się z:

- wykorzystaniem wielu źródeł, co mogłoby spowodować zafałszowanie zależności między poszczególnymi ryzykami, w szczególności w przypadku subpopulacji mieszanych, a tym samym zaburzeniem wewnętrznej spójności parametryzacji,
- przyjęciem szeregu założeń, wynikających z braku danych o wystarczającym stopniu specyficzności, na przykład w kwestii równości ryzyk w populacji pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy,
- rezygnacją z wyodrębnienia poszczególnych subpopulacji w obrębie analizowanych kohort lub przyjęciem równości ryzyk w tych subpopulacjach, co w konsekwencji spowodowałoby zmniejszenie wiarygodności analizy w zakresie dopasowania populacji do programu lekowego objętego wnioskiem.

Mając na uwadze powyższe, Wnioskodawca postanowił zachować bazowe źródła danych, kierując się przy tym chęcią zachowania szczegółowości i specyficzności zaimplementowanych wartości.

W kwestii średniego poziomu LDL-C należy zwrócić uwagę na znaczące rozbieżności pomiędzy wartościami przedstawianymi w polskich publikacjach. W publikacji Chlebus 2018⁵ średni poziom LDL-C w populacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną wynosił 4,29 mmol/l, a w badaniu Rajtar-Salwa 2024⁶ 4,2 mmol/l. Z kolei w publikacji Dyrbuś FH 2019⁷, średni poziom LDL-C wahał się od 2,74 mmol/l do 9,31 mmol/l, w zależności od stopnia rozpoznania. Podobne rozbieżności można zaobserwować w przypadku pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych - w publikacji Nowowiejska 2023⁸ mediana poziomu LDL-C wynosiła 2,97 mmol/l, w rejestrze PL-ACS 2,82 mmol/l, w badaniu Rajtar-Salwa 2024 średnio

⁵ Chlebus, K., Cybulska, B., Gruchała, M., Smaga, A., Wróbel, K., Wojtyniak, B., Pajkowski, M., Jankowski, P., & Zdrojewski, T. (2018). Prevalence, diagnosis, and treatment of familial hypercholesterolaemia in outpatient practices in Poland. *Kardiologia polska*, 76(6), 960-967. <https://doi.org/10.5603/KP.a2018.0053>

⁶ Rajtar-Salwa, R., Bobrowska, B., Socha, S., Dziewierz, A., Siudak, Z., Batko, J., Bartuś, S., & Krawczyk-Ożóg, A. (2024). Efficacy of Alirocumab, Evolocumab, and Inclisiran in Patients with Hypercholesterolemia at Increased Cardiovascular Risk. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 60(7), 1124. <https://doi.org/10.3390/medicina60071124>

⁷ Dyrbuś, K., Gąsior, M., Desperak, P., Osadnik, T., Nowak, J., & Banach, M. (2019). The prevalence and management of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome in the Polish tertiary centre: Results from the TERCET registry with 19,781 individuals. *Atherosclerosis*, 288, 33-41. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.899>

⁸ Nowowiejska-Wiewióra, A., Wita, K., Mędrala, Z., Tomkiewicz-Pająk, L., Bujak, K., Mizia-Stec, K., Brzychczy, P., Gąsior, M., Gąsior, Z., Kulbat, A., Kalarus, Z., Wojakowski, W., Trzeciak, P., Witkowski, A., Banach, M., & Legutko, J. (2023). Dyslipidemia treatment and attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients participating in the Managed Care for Acute Myocardial Infarction Survivors program. *Kardiologia polska*, 81(4), 359-365. <https://doi.org/10.33963/KP.a2023.0045>

LDL-C osiągał poziom 3,6 mmol/l, a w publikacji Dyrbuś 2019⁹ mediana LDL-C wahała się od 2,53 mmol/l do 3,00 mmol/l. Różnice wartości LDL-C mogą wynikać z kilku powodów, m.in. sposobu oszacowania poziomu LDL-C (pomiar bezpośredni lub konwersja), metody korekty pod względem uprzednio stosowanego leczenia hipolipemizującego, czy kryteriów kwalifikacji do badania (różnice w progowej wartości LDL-C).

[REDACTED]

- b) *W ramach analizy wrażliwości nie testowano wpływu czasu trwania leczenia na wynik końcowy analizy. Nie testowano również osobnego scenariusza pozwalającego wyciągnąć wnioski na temat wpływu wyjściowego wieku pacjentów na wyniki analizy. Proszę o uwzględnienie takich wariantów.*

Odpowiedź wnioskodawcy:

Analizę wrażliwości uzupełniono o scenariusze, w których zmianie ulega horyzont analizy oraz początkowy wiek kohorty - scenariusze E i F.

- c) „[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED], natomiast nie opisano metodyki szacowania użyteczności, nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjęcia konkretnych wartości, jak również nie wskazano odnośników bibliograficznych umożliwiających weryfikację danych. Uprzejmie proszę o uzupełnienie.

[REDACTED]

Odpowiedź wnioskodawcy:

W związku z faktem, iż pierwotnie wykorzystany zestaw użyteczności pochodził z nieopublikowanych danych udostępnionych przez Wnioskodawcę, zdecydowano się zmienić założenia analizy podstawowej. W docelowym wariancie analizy wykorzystano wartości użyteczności stanów po zdarzeniu sercowo-naczyniowym

⁹ Dyrbus, K., Gasior, M., Desperak, P., Nowak, J., Osadnik, T., & Banach, M. (2019). Characteristics of lipid profile and effectiveness of management of dyslipidaemia in patients with acute coronary syndromes - Data from the TERCET registry with 19,287 patients. *Pharmacological research*, 139, 460-466. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.12.002>

pochodzące [REDACTED]. Na podstawie wartości przypisanych do zdarzeń, oszacowano użyteczności bazowe subpopulacji uwzględnionych w analizie. Z uwagi na nieodnalezienie wartości użyteczności dla subpopulacji HeFH w prewencji pierwotnej (Przegląd użyteczności, Aneks 2 AE), przyjęto wartość wskazaną przez autorów oryginalnego modelu. [REDACTED]

- d) *Zwraca się uwagę na niespójność przyjętych założeń w zakresie czasu leczenia i jego przerwania z kryteriami programu lekowego. Przedstawione na str. 32 AE argumenty*

[REDACTED]

[REDACTED]) *nie stanowią wystarczającego uzasadnienia dla przyjętego podejścia, tym samym należy uznać, że założenie o dożywotnim leczeniu alirokumabem stanowi zbyt duże uproszczenie modelu i jest mało realistyczne.*

Odpowiedź wnioskodawcy:

[REDACTED]

- e) *„W analizie podstawowej założono, że redukcja ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych modelowana będzie na podstawie znormalizowanych wartości HR. Znormalizowane współczynniki ryzyka obliczono w oparciu o wyniki badania Odyssey Outcomes w zakresie zmniejszenia poziomu LDL-C” - przedstawiony opis jest niewystarczający i niejasny. Uprzejmie proszę o jego poszerzenie.*

Odpowiedź wnioskodawcy:

¹⁰ Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. NICE guideline. NG238. Analiza zastąpiła uprzednio przytaczaną analizę CG181. Wykorzystane dane znajdują się w załączce Evidence.

Zgodnie z uwagą Agencji, rozszerzono opis oszacowania znormalizowanych wartości ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych – rozdział 2.5.6 dokumentu analizy ekonomicznej.

- f) *W AE wykorzystano dane z raportów NFZ z 2015 i 2020 roku - m.in. dotyczące odsetków pacjentów korzystających z rehabilitacji stacjonarnej i ambulatoryjnej - co w świetle zmian systemowych (tj. KOS-zawał) może nie odpowiadać standardom aktualnej praktyki klinicznej. Proszę o implementację w oszacowaniach bardziej aktualnych danych.*

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca przychylił się do uwagi Agencji. Odsetki pacjentów korzystających z rehabilitacji stacjonarnej oraz dziennej zostały zaczerpnięte z raportu „NFZ o zdrowiu. Choroba niedokrwienna serca”¹¹. Wykorzystano dane zaktualizowane do roku 2023. Warto także podkreślić, iż zgodnie z raportem z 2023 roku¹², w roku 2022 programem KOS-zawał objęto jedynie 27% przypadków zawału serca niezakończonych zgonem pacjenta. Należy zatem uznać, iż pacjenci leczeni w ramach programu KOS, nie stanowią reprezentatywnej grupy chorych.

- g) *Tabela 12 (str. 27) - proszę o weryfikację pod kątem zawartości oraz doprecyzowania opisu w nagłówku, ponieważ niejasnym jest co oznaczają wartości pierwszej i drugiej kolumny.*

Odpowiedź wnioskodawcy:

Tabela została poprawiona. Z związku z rozwinięciem sekcji poprzedzających, numeracja tabel uległa zmianie. Tabela 12, w docelowej wersji dokumentu analizy ekonomicznej, jest tożsama z Tabelą 15.

- h) *W modelu wykorzystano tablice trwania życia z lat 2022-2023. Proszę o ich aktualizację w modelu.*

Odpowiedź wnioskodawcy:

W modelu ekonomicznym konieczne było zaimplementowanie tablic trwania życia obejmujących okres od 0 do 100 lat. Zgodnie z danymi GUS, najbardziej aktualne tablice (na dzień aktualizacji analizy, tj. 27.05.2025 r.), zawierające konieczne dane to tablice za rok 2023¹³, wykorzystane w pierwotnej analizie. Aktualizacji poddano jednak informacje dotyczące liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz całkowitej liczby zgonów z podziałem na kategorie wiekowe. W tym celu wykorzystano dane z rocznika demograficznego 2024¹⁴.

¹¹ NFZ o zdrowiu. Choroba niedokrwienna serca. Zaktualizowane dane i grafiki.

¹² Raport z funkcjonowania programu KOS-zawał.

¹³ Trwanie życia w 2023 roku

¹⁴ Rocznik demograficzny 2024

- i) Proszę o doprecyzowanie, co Autorzy analizy rozumieją jako „ODYSSEY CVOT”, jak również wyjaśnienie skrótu „PAS”.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Sformułowanie „Odyssey CVOT” odnosi się do badania klinicznego Odyssey Outcomes. Skróć „PAS” oznacza *Patient Access Scheme*, czyli mechanizm stosowany w celu zapewnienia pacjentom dostępu do innowacyjnych, często kosztownych technologii medycznych (np. leków), przy jednoczesnym ograniczeniu obciążeń finansowych płatnika publicznego.

- j) Proszę o weryfikację dokumentu pod względem zapisów nie odnoszących się do przedmiotu wniosku tj. „Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących tafamidisu w leczeniu ATTR-CM.” (str. 87), jak również błąd w nagłówku tabeli 19 na str. 34 (tabela odnosi się do ezetmibu, a nie atorwastatyny).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Błąd został skorygowany.

- k) W analizie wielokrotnie powoływano się na założenia z raportu dla Xarelto. Proszę o przedstawienie uzasadnienia.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W analizie ekonomicznej powołano się na analizę dla leku Xarelto¹⁵. Analizę tę wykorzystano jako podstawę opracowania metodologii oszacowania kosztów zdarzeń sercowo-naczyniowych, z uwagi na analogiczny sposób parametryzacji głównych zdarzeń uwzględnionych w modelu, tj. zawału serca oraz udaru niedokrwinnego. W analizie dla leku Xarelto uwzględniono koszty hospitalizacji pierwotnej, rehabilitacji, rehospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych. Dane przedstawione w analizie Xarelto zaktualizowano oraz rozbudowano o koszty związane z rewaskularyzacją oraz dławicą piersiową. Ponadto, wykorzystano dodatkowe źródła, na podstawie których sparametryzowano koszty farmakoterapii.

4 Uwagi w ramach analizy wpływu na budżet (BIA)

4.1 Uwaga AOTMiT:

Analiza nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).

Dokument elektroniczny nie zawiera wszystkich kalkulacji związanych z szacowaniem populacji docelowej.

Odpowiedź wnioskodawcy:

¹⁵ Rywaroksaban (Xarelto®) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie.

Zgodnie z uwagą Agencji, do wniosku został dołączony plik „Kalkulator licz. populacji”, w którym znajduje się oszacowanie liczebności populacji określonej na podstawie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.101.

4.2 Uwaga AOTMiT:

Uwagi dodatkowe do BIA:

- a) *Analogicznie do uwagi odnoszącej się do AE, uprzejmie proszę o przedstawienie oddzielnych wyników analizy dla populacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną i bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.*

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca przychyła się do uwagi Agencji. Wyniki analizy wpływu na budżet zostały przedstawione rozdzielnie dla populacji dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną oraz pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

- b) *W oszacowaniu populacji pacjentów dorosłych, u których alirokumab może być stosowany (Rozdział 2.1.1.1.) wykorzystano dane z badań przeprowadzonych maksymalnie do 2016 roku, które mogą nie odzwierciedlać aktualnej sytuacji pacjentów. Powyższe ma znaczenie m.in. w kontekście zmian dostępności leczenia m.in. ezetymibem i związaną z tym możliwością osiągania celów terapeutycznych. Proszę o uwzględnienie bardziej aktualnych źródeł danych.*

Odpowiedź wnioskodawcy:

W rozdziale 2.1.1.1 przedstawiono oszacowanie liczebności populacji dorosłych pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana. Oznacza to, że w sekcji tej skupiono się wyłącznie na populacji zdefiniowanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z którą preparat Praluent® jest wskazany do stosowania w następujących grupach pacjentów:

1. u dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub z dyslipidemią mieszaną oraz u dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych z heterozygotyczną hipercholesterolemią jako uzupełnienie diety:
 - a. w skojarzeniu ze statyną lub ze statyną stosowaną razem z innymi lekami hipolipemizującymi, u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowych wartości stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) po zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny, lub
 - b. w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.
2. u dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób układu

sercowo-naczyniowego, po-przez obniżenie stężenia LDL-C, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka:

- a. w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny, z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów lub bez nich,
- b. w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub dla których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Należy zaznaczyć, że zgodnie z ChPL korzystanie z alirokumabu może, ale nie musi, być poprzedzone stosowaniem hipolipemizującego leczenia skojarzonego. W związku z tym, w rozdziale 2.1.1.1 przedstawiono oszacowanie odpowiadające maksymalnemu wariantowi liczebności pacjentów kwalifikujących się do leczenia, równorzędne z estymacją uwzględniającą wyłącznie leczenie statynami.

Dodatkowo, warto podkreślić, iż oszacowania przedstawione w wymienionej sekcji nie stanowią podstawy do estymacji kosztów ponoszonych przez płatnika, ani nie są równoznaczne z oszacowaniami liczebności populacji zgodnej z programem lekowym. Populacja docelowa uwzględniona w analizie oraz populacja zgodna z PL zostały szczegółowo opisane w sekcji 2.1.4 analizy wpływu na budżet.

- c) *Dane źródłowe wykorzystane do szacowania populacji z HeFH bazują na charakterystyce pacjentów z Hiszpanii (Climent 2021) oraz Kataru (Diboun 2022). Biorąc pod uwagę różnice ekonomiczne, społeczne oraz systemowe, dane te mogą nie być odpowiednie do szacowania liczebności populacji polskich pacjentów.*

Odpowiedź wnioskodawcy:

Po ponownej analizie schematu oszacowania populacji HeFH, Wnioskodawca uznał, iż uwzględnienie danych z publikacji Diboun 2022 nie jest konieczne. W związku z tym, zrezygnowano z tego kroku oszacowania.

W kwestii wykorzystania publikacji Climent 2021, [REDACTED]

[REDACTED]

¹⁶ Climent E, Marco-Benedí V, Benaiges D, Pintó X, Suárez-Tembra M, Plana N, Lafuente H, Ortega-Martínez de Victoria E, Brea-Hernando Á, Vila À, Civeira F, Pedro-Botet J. Impact of statin therapy on LDL and non-HDL cholesterol levels in subjects with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021 May 6;31(5):1594-1603.

5 Uwagi dotyczące źródeł informacji

5.1 Uwaga AOTMiT:

Analiza nie zawiera danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia):

- a) *Proszę o dodanie odwołań bibliograficznych umożliwiających jednoznaczną identyfikację źródeł danych wykorzystanych w modelu ekonomicznym, w tym m.in. źródeł wykorzystanych do szacowania użyteczności, danych na str. 31 - Tabela 13 i str. 33 - Tabela 14, „metaanalizy CTT”.*

Odpowiedź wnioskodawcy:

Źródła danych zostały doprecyzowane. Oznaczono także dane, które zostały udostępnione przez Wnioskodawcę.

- b) *W AE wskazano, że „Procentowy udział poszczególnych subpopulacji w całkowitej kohorcie opracowano na podstawie oszacowań liczebności populacji szczegółowo omówionych w analizie wpływu na budżet [BIA Praluent] oraz danych literaturowych.” - proszę o uzupełnienie analizy o wskazane dane oraz odnośniki bibliograficzne konkretnych źródeł danych.*

Odpowiedź wnioskodawcy:

W związku z rozdzieleniem analizy ekonomicznej na dwie kohorty - dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną oraz pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, w analizie podstawowej nie było konieczne przyjęcie założeń dotyczących udziału pacjentów HeFH i OZW w kohorcie mieszanej.

[REDACTED]

Model ekonomiczny w dalszym ciągu umożliwia przeprowadzenie analizy dla kohorty złożonej, w której udział poszczególnych subpopulacji jest zgodny z oszacowaniami dla II roku analizy wpływu na budżet, przedstawionymi w Tab. 18 dokumentu BIA. Należy jednak zaznaczyć, że wariant ten nie jest brany pod uwagę w analizie podstawowej, ani w analizie wrażliwości.

- c) *Proszę o udostępnienie wykorzystanych w ramach BIA danych do oszacowań liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana - „Obecnie alirokumab jest finansowany w Polsce w ramach programu lekowego B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”. (...) Przytoczone dane zostały udostępnione przez Wnioskodawcę analizy (stan na 08.2024 r.).”*

Odpowiedź wnioskodawcy:

Oszacowania liczebności populacji docelowej bazują na danych zaczerpniętych ze sprawozdania z działalności NFZ na IV kwartał 2024 roku. [REDACTED]

6 Dodatkowe uwagi

6.1 Uwaga AOTMiT:

Zwraca się uwagę na niespójności w tytułach analiz (w zakresie stopnia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego) - APD i AE z nazwami AKL i BIA.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Tytuły analiz zostały zweryfikowane i ujednolicone.

6.2 Uwaga AOTMiT:

Proszę o weryfikację spójności informacji odnośnie liczby badań włączonych do analizy klinicznej w różnych częściach raportu.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Analiza kliniczna została zweryfikowana w kontekście poprawności opisów wyników przeglądów systematycznych badań wtórnych. Zidentyfikowane błędy oraz nieścisłości na temat liczby badań włączonych do analizy zostały poprawione w ramach dokumentu AKL.

6.3 Uwaga AOTMiT:

W APD wskazano, że nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla alirokumabu w rozszerzonych populacjach dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, w związku z czym komparatorem dla alirokumabu w praktyce klinicznej jest placebo. Mając jednak na uwadze:

- *obowiązujące kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.101 w zakresie leczenia ewolokumabem, alirokumabem i inklisiranem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (spójne dla wszystkich trzech terapii),*
- *brak zróżnicowania rekomendacji klinicznych dla stosowania ww. leków,*
- *przedstawione w APD założenie, że planowane rozszerzenie kryteriów włączenia do leczenia alirokumabem obejmie również ewolokumab i inklisiran,*
- *fakt, że aktualnie w procesie oceny refundacyjnej znajdują się również wnioski dla ewolokumabu i inklisiranu,*

zwracam się z prośbą o przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej i/lub praktycznej wnioskowanej interwencji względem wskazanych opcji (tj. ewolokumab i inklisiranu), jak również uwzględnienie ww. opcji w pozostałych analizach (AE, BIA).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Dokumenty analiz HTA zostały zaktualizowane i ujednolicone w zakresie uwzględnionych komparatorów oraz ich definicji.

W rozszerzonych populacjach dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego podtrzymano wybór opieki standardowej, rozumianej jako leczenie statynami ± ezetymibem jako właściwego komparatora. Należy podkreślić fakt, że sednem niniejszego wniosku refundacyjnego jest rozszerzenie populacji objętej refundacją w ramach programu lekowego B.101. Przeprowadzone analizy skupiają się na inkremencie wnioskowanych kryteriów kwalifikacji, w ramach którego nie są jeszcze refundowane pozostałe terapie objęte programem B.101.

Przyjęte założenie jest zatem zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, według którego porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi, z kolei w przypadku braku technologii opcjonalnych – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednim dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2023].

6.4 Uwaga AOTMiT:

Proszę o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień, aktualnych cen przyjętych w analizach komparatorów, a także aktualizację analiz w oparciu o najnowsze sprawozdania NFZ.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Ceny preparatów uwzględnionych w analizach zaktualizowano zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, obowiązującym na dzień złożenia poprawek (04.06.2025 r.). Zaktualizowano również sprawozdania z działalności NFZ oraz raporty refundacyjne.