

**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:

.....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

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 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.

.....
.....
.....
.....
.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKl

Joanna Li
12.01.2018

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 4 Str. 20 Tab. 10 (Parametr – Interwencja)	<p>Dotyczy: Nieuwzględnienia w programie lekowym rozpoczęcia terapii od dawki 75 mg (zgodnie z zapisami ChPL)</p> <p>Odpowiedź: Wskazanej dawki nie uwzględniono we wniosku refundacyjnym, gdyż przeznaczona jest do stosowania w mniej obciążonej grupie pacjentów, która nie jest włączona do programu.</p> <p>Zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Praluent, u pacjentów wymagających znacznej redukcji stężenia LDL-C (>60%), a taką grupę niewątpliwie stanowi wskazana we wniosku populacja (wysokie stężenie wyjściowe LDL-C), leczenie można rozpocząć od dawki 150 mg co 2 tygodnie ze względu na najwyższą skuteczność takiego schematu. Ponadto program lekowy jest dedykowany pacjentom, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do leczenia LDL-aferezą, a u tych pacjentów zgodnie z protokołem badania ODYSEY ESCAPE stosowano dawkę 150 mg co 2 tygodnie przez cały okres badania, co potwierdza zasadność dawkowania dla wnioskowanej populacji.</p>
Rozdział 4 Str. 20 Tab. 10 (Parametr –Punkty końcowe); Powtórzono: Rozdział 4.1.3.2 str. 28 (1-szy punkt)	<p>Dotyczy: wykorzystania w Analizie klinicznej punktów końcowych będących surogatami, braku twardych punktów końcowych</p> <p>Odpowiedź: Efekt terapii hipolipemizującej jest powszechnie oceniany poprzez procentową redukcję stężenia cholesterolu LDL. Liczne dane literaturowe oraz kardiologiczne towarzystwa naukowe jednoznacznie wskazują na istnienie korelacji pomiędzy stężeniem LDL-C a ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz umieralności.</p> <p>Wg opinii EMA, względna redukcja stężenia LDL-C stanowi akceptowalny punkt końcowy, umożliwiający rejestrację leku w populacji chorych z hipercholesterolemią pierwotną. Dostępne dowody naukowe wskazują bowiem, iż wysokie stężenie LDL-C stanowi istotny czynnik ryzyka wystąpienia przedwczesnych zdarzeń sercowo naczyniowych, w tym zgonu, co wynika z dobrze poznanych aterogennych właściwości tej frakcji lipidowej. Ponadto najnowszy konsensus ekspertów ESC wskazuje, iż w oparciu o liczne dowody naukowe (zarówno badania kliniczne, jak i genetyczne), zależność między stężeniem LDL-C a występowaniem miażdżycowych chorób sercowo-naczyniowych jest jednoznaczna. Ponadto, szereg badań wskazuje, iż redukcja stężenia LDL-C w wyniku skutecznej farmakoterapii prowadzi do znamienego obniżenia ryzyka zdarzeń o wysokim znaczeniu klinicznym, w tym zgonu, oraz zdarzeń CV takich jak zawał serca czy udar mózgu. Tym</p>

	<p>samym, uzasadnione jest wykorzystanie redukcji stężenia LDL-C, jako surogatu klinicznie istotnych zdarzeń do oceny skuteczności terapii hipolipemizujących w ramach badań klinicznych, analiz farmakoekonomicznych, a także w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.</p> <p>Zależność pomiędzy redukcją LDL-C a redukcją ryzyka śmiertelności oraz chorobowości sercowo-naczyniowej została udokumentowana w przeglądzie literatury medycznej (patrz załącznik 1).</p>
<p>Rozdz. 4.1.2 Str. 22 (akapit 3)</p>	<p>Dotyczy: Informacji, iż „W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badanie ODYSSEY KT”</p> <p>Odpowiedź: Przedłożone analizy aktualne są na dzień złożenia wniosku.</p> <p>Korzystano z najbardziej aktualnych danych na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. Odszukane przez analityków AOTMiT badanie ODYSSEY KT opublikowane zostało 19 października 2017 roku, tj. po dacie złożenia wniosku przez Wnioskodawcę.</p>
<p>Rozdział 4.1.3 Str. 23 Tab. 11 (dodatkowe: błędne ITT)</p>	<p>Dotyczy: zarzutu, iż we włączonych badaniach analizę przeprowadzono w oparciu o błędne ITT</p> <p>Odpowiedź: We włączonych badaniach analizę danych przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów, dla których dostępne były co najmniej 2 pomiary stężenia LDL-C niezależnie od faktycznie przyjmowanej interwencji oraz adherencji pacjenta. Analiza taka jest analizą uprawnioną i poprawną, gdyż to są jedyne możliwe wyniki do wyliczeń.</p> <p>Co więcej należy zauważyć, iż odsetek pacjentów, jaki został usunięty z analizy w poszczególnych badaniach był niewielki (od 0,2 do 1,3%), a zatem uzyskane wyniki (mITT) można traktować jako tożsame z wynikami analizy ITT.</p>
<p>Rozdział 4.1.3 Str. 23 Tab. 11 (ODYSSEY HIGH FH, dodatkowe: pkt 1)</p>	<p>Dotyczy: zarzutu, iż w badaniu ODYSSEY HIGH wyłączono 20 pacjentów, z powodu ciężkiego naruszenia dobrych praktyk</p> <p>Odpowiedź: Dane zaprezentowane w Analizie klinicznej uwzględniają wszystkich zrandomizowanych pacjentów, dla których dostępne były co najmniej 2 pomiary stężenia LDL-C niezależnie od faktycznie przyjmowanej interwencji oraz adherencji pacjenta (analiza mITT).</p>

	<p>W związku z powyższym autorzy badania zdecydowali się zaprezentować kilka wariantów analiz dla I-rzędowego punktu końcowego wraz z analizami wrażliwości. Wszystkie przeprowadzone analizy były spójne, jednak numerycznie różniły się wielkością obserwowanego efektu, a w przypadku analiz, w których usunięto dane pozyskane ze wspomnianych wyżej ośrodków uzyskano <i>de facto</i> korzystniejsze wyniki dla ocenianej interwencji. W Analizie klinicznej przedłożonej we wniosku refundacyjnym zdecydowano się zaprezentować wyniki dla populacji mITT (bez wykluczenia pacjentów z w/w ośrodków), co stanowi podejście konserwatywne, gdyż w ten sposób zanizono efektywność ocenianej interwencji.</p>
<p>Rozdział 4.1.3. Str. 23 Tab. 11 (ODYSSEY LONG TERM dodatkowe: pkt 1)</p> <p>Powtórzono: str. 24 oraz Rozdział 4.1.3.2. str. 28</p>	<p>Dotyczy: zarzutu, iż w badaniu LONG TERM brak jest wyników dla subpopulacji heFH</p> <p>Odpowiedź: W badaniu ODYSSEY LONG TERM przeprowadzono analizę warstwową prezentującą efekty kliniczne dla subpopulacji pacjentów z heFH i stężeniem LDL-C ≥ 160 mg/dl (wyniki zaprezentowano w publikacji: Ginsberg 2016; Fig. 2), dzięki czemu praca ta mogła zostać uwzględniona w Analizie klinicznej.</p> <p>Co więcej, w badaniu przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność rodzinnej hipercholesterolemii, co zapewnia równomierne rozłożenie czynników zakłócających w obu analizowanych ramionach, bez względu na wielkość próby oraz procentowy udział w całej populacji badanych.</p>
<p>Rozdział 4.1.3. Str. 23 Tab. 11 (ODYSSEY LONG TERM dodatkowe: pkt 3)</p>	<p>Dotyczy: zarzutu, iż „<i>najprawdopodobniej żaden z pacjentów nie spełnia warunków programu lekowego bo mediana LDL-C wynosi $122,7 \pm 42,6$”.</i></p> <p>Odpowiedź: W badaniu ODYSSEY LONG TERM przeprowadzono analizę warstwową prezentującą efekty kliniczne dla subpopulacji pacjentów z heFH i stężeniem LDL-C ≥ 160 mg/dl (wyniki zaprezentowano w publikacji: Ginsberg 2016; Fig. 2), dzięki czemu praca ta mogła zostać uwzględniona w analizie klinicznej.</p> <p>Co więcej, faktyczne stężenie LDL-C w tej grupie pacjentów wynosiło >213 mg/dl, co wskazuje iż u znacznej części chorych poziom ten odpowiadał kryteriom włączenia do zaproponowanego programu lekowego. Zostało to wskazane i opisane przez analityków Agencji na stronie 22 Analizy weryfikacyjnej (leczenie farmakologiczne, akapit 3).</p>
<p>Rozdział 4.1.3. Str. 23 Tab. 11</p>	<p>Dotyczy: zarzutu, iż badanie ODYSSEY ESCAPE przeprowadzono w krótkim horyzoncie czasowym</p>

<p>(ODYSSEY ESCAPE)</p> <p>Powtórzone: Str. 28 Dodatkowe ograniczenia (6 punktów)</p>	<p>Odpowiedź: W Analizie klinicznej uwzględniono najlepsze dostępne dane.</p> <p>Dowody naukowe uzyskane w pozostałych badaniach protokołu badawczego ODYSSEY wskazują, iż efekt uzyskany przez pacjentów leczonych alirokumabem w ciągu pierwszych 12 tyg. leczenia jest stabilny i utrzymuje się w dłuższym horyzoncie czasowym, w związku z czym należy oczekiwać, iż podobny efekt obserwowany będzie wśród pacjentów leczonych dotychczas LDL-aferezą.</p>
<p>Rozdział 4.1.3. Str. 24 (1-wszy punkt)</p> <p>Powtórzone: str. 28, Dodatkowe ograniczenia (4 punktów)</p>	<p>Dotyczy: zarzutu, iż w części badań pacjenci przyjmowali mniejszą dawkę leku na początku badania „(...)pacjenci w badaniu ODDYSEY FHI i FHII przyjmowali dawkę 75 mg przez pierwsze 12 tygodni i dopiero później tylko u części z nich została podniesiona do 150 mg;”</p> <p>Odpowiedź: W Analizie klinicznej uwzględniono najlepsze dostępne dane dla populacji najbardziej zbliżonej do populacji docelowej.</p> <p>W badaniach ODYSSEY FHI i FHII (dane zaprezentowane w publikacji: Ginsberg 2016; Fig. 2) zwiększenie dawki leku Praluent z 75 mg do 150 mg co dwa tygodnie dotyczyło odpowiednio aż 70% i 80% pacjentów, u których wyjściowe stężenie cholesterolu LDL wynosiło ≥ 160 mg/dl (realna średnia ≥ 200 mg/dl). Włączenie do Analizy klinicznej badań, w których dopuszczono przyjmowanie niższej dawki alirokumabu przez część populacji stanowi podejście konserwatywne, faworyzujące grupę referencyjną w ocenie prowadzonej skuteczności leczenia.</p>
<p>Rozdział 4.1.3. Str. 24 2-gi punkt Powtórzone: Rozdział 4.1.3.2. str. 28 Dodatkowe ograniczenia (3 punktów)</p>	<p>Dotyczy: zarzutu, iż „Wg programu lekowego pacjenci powinni być uprzednio leczeni ezetynibem, ale warunku tego nie spełniają włączone badania (...)”</p> <p>Odpowiedź: W badaniach ODYSSEY FHI i FHII odpowiednio 56% i 67% pacjentów stosowało maksymalne dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem lub inną terapią hipolipemizującą. W Analizie klinicznej uwzględniono najlepsze dostępne dane tj. dla grupy chorych intensywnie leczonych, w której terapia nie przynosi zadawalających efektów, co jest tożsame z grupą chorych najbardziej odpowiadających populacji docelowej wskazanej w programie lekowym.</p> <p>W zakwalifikowanych do Analizy klinicznej badaniach znaczący odsetek badanych otrzymywał uprzednio leczenie z wykorzystaniem maksymalnej dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem lub inną terapią hipolipemizującą. Jest to znacznie wyższy odsetek pacjentów niż pokazuje to praktyka kliniczna, gdzie odsetek pacjentów leczonych terapią złożoną ze statyn i ezetymibu nie przekracza 5-7% w Polsce i 20% w innych krajach. Na podstawie niepublikowanych danych pochodzących z raportu końcowego badania ODYSSEY HIGH FH Analiza kliniczna</p>

	<p>została uzupełniona o analizy w warstwach wyodrębnionych ze względu na stosowanie ezetymibu, które wskazały na brak zależności pomiędzy obserwowanym efektem, rozumianym jako procentowa zmiana stężenia LDL-C, a stosowanym leczeniem podstawowym (p dla interakcji: 0,4086). Tym samym wynik uzyskany w populacji ogólnej można traktować jako reprezentatywny dla populacji leczonej ezetymibem.</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2. Str. 28 Dodatkowe ograniczenia (2-gi punkt)</p>	<p>Dotyczy: zarzutu, iż „Populacja pacjentów w uwzględnionych badaniach jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana”</p> <p>Odpowiedź: Populacja pacjentów w uwzględnionych badaniach jest szersza od populacji, gdyż skuteczność i bezpieczeństwo stosowania alirokumabu zostało potwierdzone dla populacji szerszej (co szczegółowo określa ChPL Praluent), a także we wszystkich subpopulacjach niezależnie od obecności poszczególnych czynników ryzyka, takich jak wyższe wyjściowej wartości LDL-C, czy stosowanie ezetymibu. Tym samym wskaźniki skuteczności uzyskane w populacji ogólnej badań rejestracyjnych można traktować jako reprezentatywne dla wybranych subpopulacji w tym tej będącej przedmiotem wniosku.</p> <p>Natomiast przy wyborze wskazania, w którym alirokumab ma być refundowany kierowano się stanowiskami ekspertów klinicznych, którzy widzą niezaspokojoną potrzebę medyczną zastosowania inhibitorów PCSK9 w grupie chorych z utrzymującym się najwyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowym, dla których aktualnie refundowane technologie nie są dostępne, a także Opinią Rady Przejrzystości nr 114/2017 z 8 maja 2017 r., zgodnie z którą: <i>„dla ograniczonej grupy chorych kwalifikowanych do leczenia LDL-aferezą uzasadnione wydaje się sformułowanie programu obejmującego stosowanie w terapii także inhibitorów PCSK9, po starannym określeniu populacji uczestników programu terapeutycznego oraz rozważeniu wpływu nowego typu interwencji na budżet płatnika publicznego”.</i></p> <p>Ograniczenie to wynika zatem z oczekiwań i uwarunkowań polskiego regulatora, a definicja populacji docelowej została dostosowana do aktualnych oczekiwań płatnika publicznego. Takie postępowanie wydaje się być zasadne i zgodne z Opinią Rady Przejrzystości nr 114/2017.</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2. Str. 28 Dodatkowe ograniczenia (7 punkt)</p>	<p>Dotyczy: zarzutu, iż „Dla grupy chorych stosujących oprócz farmakoterapii również LDL-aferezę dostępne jest tylko jedno badanie ODDYSEY ESCAPE, w którym w kryteriach kwalifikacji nie określono konkretnie wymaganego poziomu LDL-C (...)”</p> <p>Odpowiedź: W Analizie klinicznej uwzględniono najlepsze dostępne dane dla populacji polskiej najbardziej zbliżonej do</p>

	<p>populacji docelowej. Brak innych publikacji w Polsce dotyczących tej populacji.</p> <p>W badaniu ODYSSEY ESCAPE charakterystyka wyjściowa pacjentów odpowiadała praktyce klinicznej krajów, w których to badanie przeprowadzono. Do badania włączono pacjentów leczonych zabiegami LDL-aferezy, którzy spełniali kryteria włączenia do tego zabiegu zgodnie z wytycznymi definiowanymi dla danego kraju. Należy podkreślić, że populacja amerykańska stanowiła 52% populacji z badania ODYSSEY ESCAPE i jest zbliżona do populacji docelowej z proponowanego programu lekowego (progi LDL-C zgodne z zaleceniami <i>National Lipid Association</i> kwalifikujące do zabiegów LDL-aferezy pacjentów, u których po 6-mies. intensywnej terapii hipolipemizującej nie uzyskano oczekiwanej poprawy wynoszą a) ≥ 300 mg/dl przy zidentyfikowanym pojedynczym czynnikiem rozwoju zdarzeń sercowo-naczyniowych, b) ≥ 200 mg/dl przy dwóch zidentyfikowanych czynnikach rozwoju zdarzeń sercowo-naczyniowych c) ≥ 160 mg/dl przy rozpoznanej chorobie niedokrwiennej serca lub innej chorobie sercowo-naczyniowej lub cukrzycy typu 1 lub 2). W związku z tym wydaje się być zasadnym wnioskowanie na podstawie właśnie tego badania.</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2 Str. 29 (1-szy punkt)</p>	<p>Dotyczy: zarzutu, iż „W wielu miejscach wnioskodawca nie sprecyzował źródła danych, które wykorzystywał, co w kilku przypadkach doprowadziło do sytuacji, w której analityk nie mógł odnaleźć tych danych w publikacjach i jednocześnie uniemożliwiło to ich weryfikację”</p> <p>Odpowiedź: Wszystkie pozycje bibliograficzne, które wykorzystano jako źródło danych w Analizie klinicznej zostały wylistowane tamże.</p> <p>Lista pozycji bibliograficznych uwzględnionych w Analizie klinicznej znajduje się w Rozdz. 3.2. Wnioskodawca wraz z wnioskiem refundacyjnym dostarczył Agencji wszystkie wykorzystane publikacje w postaci plików pdf. Na etapie wyjaśnień „minimalnych wymagań” dostarczono również niezbędne uzupełnienia.</p>
<p>Rozdział 4.2.1.1. Str. 30 (Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D)</p>	<p>Dotyczy: zarzutu, iż „Wnioskodawca nie podał źródła danych informacji zawartych w tabeli 9 (AKL wnioskodawcy), co uniemożliwia weryfikację ich wiarygodności i poprawności (...)”</p> <p>Odpowiedź: Wszystkie pozycje bibliograficzne, które wykorzystano jako źródło danych w Analizie klinicznej zostały wylistowane tamże.</p> <p>Dane przedstawione przez wnioskodawcę pochodzą z niemieckojęzycznej publikacji agencji IQWiG (pozycja bibliograficzna nr 11 w Analizie klinicznej).</p>

Dane wykstrahowano z tabeli 4-36 (str. 141; Moduł 4 tamże), której fragment zamieszczono poniżej:

HIGH FH	Placebo (N=35)	35	0,88 (0,21)	34	0,87 (0,25)	-0,004 (0,025)	-0,018 (0,030) [-0,078; 0,042]
	Alirocumab 150 (N=70)	70	0,93 (0,12)	64	0,90 (0,19)	-0,021 (0,018)	0,5597

Rozdział 4.2.1.1.
Str. 30
(ostatni akapit)

Dotyczy: zarzutu, iż nie podano źródła bibliograficznego, które umożliwiłoby weryfikację danych przedstawionych przez wnioskodawcę. „Należy jednak podkreślić, że dane dla podgrup <190 mg/dl i ≥190 mg/dl nie zostały odnalezione w publikacjach załączonych przez wnioskodawcę.”

Odpowiedź: Dane przedstawione przez wnioskodawcę pochodzą ze publikacji znajdującej się na stronie FDA (pozycja bibliograficzna nr 5 w Analizie klinicznej).

Wszystkie pozycje bibliograficzne, które wykorzystano jako źródło danych w Analizie klinicznej zostały wylistowane tamże.

Dane wykstrahowano z wykresu 15 (str. 114 tamże), którego fragment zamieszczono poniżej:

Comparison Study	Diagnosis	N	% change from baseline LDH activity (IU)		Difference in % change from baseline LDH activity difference (95% CI)	Heter. p-value
			Control	Alirocumab		
Alirocumab 150 vs Placebo (with statins)						
LTS11717	<100 mg/dL	711	13.6 (1.6)	-61.3 (1.3)		<0.0001
	≥100 to <130 mg/dL	847	0.5 (1.7)	-62.0 (1.2)		
	≥130 to <160 mg/dL	414	-5.2 (2.4)	-59.8 (1.7)		
HIGH FH	≥160 mg/dL	338	-18.2 (2.8)	-59.5 (1.9)		0.8312
	<190 mg/dL	81	-2.9 (7.0)	-42.6 (4.5)		
	≥190 mg/dL	45	-9.1 (7.0)	-50.4 (5.7)		

Rozdział 4.2.1.1.
Str. 31
(Metaanaliza
badań: ODYSSEY
FHI, FHII, HIGH
FH oraz LONG
TERM –
akapit 1)

Dotyczy: zarzutu, iż „Nie podano źródła danych wykorzystywanych w metaanalizie dla badań ODYSSEY FHI 24, FHII 24 oraz LONG TERM – dane te nie zostały odnalezione w publikacjach. Uniemożliwia to weryfikację wiarygodności i poprawności danych.”

Odpowiedź: Dane pochodzą z publikacji Ginsberg 2016 (publikacja główna do badania ODYSSEY HIGH) oraz z FDA (pozycja bibliograficzna nr 5 w Analizie klinicznej).

Wszystkie pozycje bibliograficzne, które wykorzystano jako źródło danych w Analizie klinicznej zostały wylistowane tamże.

Dane wykstrahowano odpowiednio z wykresu 2 (str. 479 Ginsberg 2016) oraz 15 (str. 114 FDA), których fragmenty zamieszczono poniżej:

	<p style="text-align: center;">LONG TERM* Pooled FHI & IF</p> <p style="text-align: center;">HeFH population with baseline LDL-C \geq 160 mg/dl (ITT)</p> <p style="text-align: center;">Alirocumab 75/150 vs Placebo (with statins)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">COMBO I</td> <td><100 mg/dL</td> <td>167</td> <td>3.6 (3.7)</td> <td>-45.3 (2.7)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>\geq100 to <130 mg/dL</td> <td>97</td> <td>-6.0 (5.3)</td> <td>-47.2 (3.3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>\geq130 to <160 mg/dL</td> <td>35</td> <td>-15.1 (7.7)</td> <td>-57.6 (6.3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>\geq160 mg/dL</td> <td>12</td> <td>-30.3 (12.2)</td> <td>-61.3 (10.8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">FHI</td> <td><100 mg/dL</td> <td>70</td> <td>28.1 (5.8)</td> <td>-37.9 (4.3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>\geq100 to <130 mg/dL</td> <td>142</td> <td>9.4 (4.2)</td> <td>-43.2 (2.9)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>\geq130 to <160 mg/dL</td> <td>136</td> <td>6.2 (4.1)</td> <td>-53.1 (2.9)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>\geq160 mg/dL</td> <td>137</td> <td>2.6 (4.0)</td> <td>-56.2 (3.0)</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">FHII</td> <td><100 mg/dL</td> <td>43</td> <td>14.4 (6.6)</td> <td>-44.4 (4.6)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>\geq100 to <130 mg/dL</td> <td>93</td> <td>2.2 (4.3)</td> <td>-43.9 (3.2)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>\geq130 to <160 mg/dL</td> <td>61</td> <td>-2.3 (5.7)</td> <td>-50.9 (3.9)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>\geq160 mg/dL</td> <td>50</td> <td>-0.4 (6.6)</td> <td>-57.8 (4.2)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>							COMBO I	<100 mg/dL	167	3.6 (3.7)	-45.3 (2.7)		\geq 100 to <130 mg/dL	97	-6.0 (5.3)	-47.2 (3.3)		\geq 130 to <160 mg/dL	35	-15.1 (7.7)	-57.6 (6.3)		\geq 160 mg/dL	12	-30.3 (12.2)	-61.3 (10.8)		FHI	<100 mg/dL	70	28.1 (5.8)	-37.9 (4.3)		\geq 100 to <130 mg/dL	142	9.4 (4.2)	-43.2 (2.9)		\geq 130 to <160 mg/dL	136	6.2 (4.1)	-53.1 (2.9)		\geq 160 mg/dL	137	2.6 (4.0)	-56.2 (3.0)		FHII	<100 mg/dL	43	14.4 (6.6)	-44.4 (4.6)		\geq 100 to <130 mg/dL	93	2.2 (4.3)	-43.9 (3.2)		\geq 130 to <160 mg/dL	61	-2.3 (5.7)	-50.9 (3.9)		\geq 160 mg/dL	50	-0.4 (6.6)	-57.8 (4.2)	
COMBO I	<100 mg/dL	167	3.6 (3.7)	-45.3 (2.7)																																																																		
	\geq 100 to <130 mg/dL	97	-6.0 (5.3)	-47.2 (3.3)																																																																		
	\geq 130 to <160 mg/dL	35	-15.1 (7.7)	-57.6 (6.3)																																																																		
	\geq 160 mg/dL	12	-30.3 (12.2)	-61.3 (10.8)																																																																		
FHI	<100 mg/dL	70	28.1 (5.8)	-37.9 (4.3)																																																																		
	\geq 100 to <130 mg/dL	142	9.4 (4.2)	-43.2 (2.9)																																																																		
	\geq 130 to <160 mg/dL	136	6.2 (4.1)	-53.1 (2.9)																																																																		
	\geq 160 mg/dL	137	2.6 (4.0)	-56.2 (3.0)																																																																		
FHII	<100 mg/dL	43	14.4 (6.6)	-44.4 (4.6)																																																																		
	\geq 100 to <130 mg/dL	93	2.2 (4.3)	-43.9 (3.2)																																																																		
	\geq 130 to <160 mg/dL	61	-2.3 (5.7)	-50.9 (3.9)																																																																		
	\geq 160 mg/dL	50	-0.4 (6.6)	-57.8 (4.2)																																																																		
<p>Rozdział 4.2.1.1. Str. 31 (Metaanaliza badań: ODYSSEY FHI, FHII, HIGH FH oraz LONG TERM – akapit 2)</p>	<p>Dotyczy: zarzutu, iż „Uzyskany wynik (metaanalizy – przypis wnioskodawcy) obarczony był znamioną heterogenicznością (...)”</p> <p>Odpowiedź: W celu zweryfikowania przyczyn heterogeniczności przedstawionej metaanalizy, wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przeprowadził również analizę wrażliwości polegającą na wykluczeniu pacjentów rekrutowanych przez ośrodki niespełniające zasad GCP, co przyczyniło się do redukcji heterogeniczności, natomiast nie miało jakościowego wpływu na uzyskany wynik. Pokazuje to, iż mimo zidentyfikowanej różnorodności badań, kierunek wnioskowania nie zmienia się, a siła efektu jest porównywalna. W Analizie klinicznej uwzględniono najlepsze dostępne dane dla populacji najbardziej zbliżonej do populacji docelowej; przeprowadzono także analizę wrażliwości, której wynik jest spójny z analizą główną.</p>																																																																					

Rozdział 4.2.1.2.
Str. 35
(TEAE ogółem)

Dotyczy: zarzutu, iż „z badań utracono aż 27% pacjentów”

Odpowiedź: W analizie bezpieczeństwa uwzględniono całą pulę pacjentów z włączonych badań bez względu na wyjściowe stężenie LDL-C oraz rodzaj hipercholesterolemii i ten wynik odnosi się do szerszej populacji. Agencja FDA analizując dane dla wszystkich badań kontrolowanych PLC nie znajduje różnic w odniesieniu do utraty z badania bez względu na przyczynę.

Analizując utratę pacjentów z badania ogółem należy zwrócić uwagę, iż dane te pochodzą z kumulacji 4 badań, bez względu na wyjściowe stężenie LDL-C oraz rodzaj hipercholesterolemii. Można przypuszczać, iż niektórzy z badanych, przede wszystkim pacjenci odpowiadający na leczenie statynami lub o innej etiologii choroby (niż heFH) mogli być mniej zmotywowani do przyjmowania iniekcji, stąd obserwowane różnice pomiędzy grupami. W populacji pacjentów z heFH szczególnie obciążonych chorobą, u których pomimo zastosowania optymalnego leczenia hipolipemizującego nie uzyskuje się zalecanych wartości stężenia cholesterolu LDL i z utrzymującym się najwyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych można spodziewać się większego przestrzegania zasad terapii i jej ciągłości.

Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, iż agencja FDA analizując dane z wszystkich dostępnych badań protokołu ODYSSEY kontrolowanych placebo, stwierdza iż nie odnotowuje się znamiennych różnic związanych z utratą z badania lub zaprzestaniem leczenia pomiędzy ocenianymi grupami, numerycznie większą utratę w ramieniu alirocumabem przypisuje się niedotrzymaniu terminu ostatniej wizyty po ukończeniu terapii a nie rzeczywistemu wypadnięciu z badania.

Dokument FDA – Medical review str. 168 (pozycja bibliograficzna nr 5 w Analizie klinicznej)

7.3.3 Dropouts and/or Discontinuations

In the placebo-controlled pool, a similar proportion of patients did not complete the study treatment period as per the case report form (CRF) (16.8% placebo; 17.5% alirocumab). Of the patients randomized, 5.5% of alirocumab-treated patients and 5.2% of placebo-treated patients permanently discontinued treatment due to an adverse event. A higher percentage of discontinuation was due to a revised "Other reasons" reported by 214 (8.6%) patients in the alirocumab group and 91 (7.1%) patients in the placebo group. A breakdown of "Other reasons" is provided in the table below. The most common reasons for discontinuations in this category were "other-withdrawal of patient consent" and "other-other". Review of the text recorded with the withdrawals of consent did not reveal safety/tolerability issues. The majority of "other-other" reasons were due to the timing of the final visit.

<p>Rozdział 5.1.2. Str. 44 (akapit 3) oraz Powtórzone: Rozdział 5.3. Str. 51 Tabela 38, oraz Rozdział 5.3.2. Str. 53 (1-wszy punkt) i Rozdział 5.4. Str. 55 (2 punkt)</p>	<p>Dotyczy: zarzutu użycia niewłaściwych danych źródłowych dotyczących charakterystyki populacji docelowej. <i>„Średni wiek pacjentów wraz z odsetkiem mężczyzn, odsetkiem cukrzyków oraz bazowym poziomem LDL-C zaczerpnięto z badania ECONOMEDICA dotyczącego populacji polskiej. Dane zawarte w tym badaniu nie odpowiadają jednak populacji kwalifikującej się do wnioskowanego programu lekowego.”</i></p> <p>Odpowiedz: Wykorzystane dane pochodzą z polskiego badania, które stanowi najlepsze możliwe źródło z 2015 informacji na temat wnioskowanej populacji docelowej.</p> <p>Dane z badania ECONOMEDICA przeprowadzanego w 2015 roku opierają się na populacji szerszej niż wnioskowana w ramach programu lekowego, jednakże stanowią najlepsze i jedyne polskie źródło danych w tej kwestii.</p>
<p>Rozdział 5.1.2. Str. 45 (akapit 1) oraz Powtórzenie: Rozdział 5.4. Str. 54 (akapit 9 – Dane wejściowe do modelu (...))</p>	<p>Dotyczy: zarzutu braku dowodów dotyczących bezpośredniego wpływu alirokumabu na redukcję liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych. <i>„Należy podkreślić, że nie wykazano bezpośredniego wpływu alirokumabu na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych. W badaniach ODYSSEY efektywność interwencji oceniano ze względu na redukcję stężenia poziomu LDL-C we krwi. Brak jest badań analizujących wpływ stosowania interwencji na częstość występowania CVE i w związku z tym analizę przeprowadzono w oparciu o punkt końcowy stanowiący surogat.”</i></p> <p>Odpowiedz: Przedstawiono odpowiedni dokument potwierdzający pośrednią skuteczność alirokumabu w redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p> <p>Na etapie uzupełnianie analiz o minimalne wymagania jakie muszą spełnić, przedstawiono literaturę, która potwierdza wpływ redukcji stężenia poziomu LDL-C na ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. W załączeniu ponownie przesyłamy przedmiotowy dokument.</p>
<p>Rozdział 5.1.2 Str. 45 (akapit 2) oraz Powtórzone: Rozdział 5.3.2. Str. 52 (3 punkt),</p>	<p>Dotyczy: zarzutu heterogeniczności badań, na podstawie których przyjęto efektywność alirokumabu, założenia o stałej w czasie skuteczności alirokumabu oraz braku redukcji stężenia LDL-C w przypadku stosowania terapii bazowej.</p> <p><i>„Dla populacji pacjentów otrzymujących wyłącznie farmakologiczną terapię jedyną daną wykorzystaną z analizy klinicznej jest wynik metaanalizy 4 badań: ODYSSEY HIGH FH, ODYSSEY FHI, ODYSSEY FHII, ODYSSEY LONG TERM dotyczący redukcji stężenia LDL-C w 24 tygodniu - o 49,51% (średnia ważona różnicy procentowej redukcji LDL-C w ramieniu alirokumabu i ramieniu terapii podstawowej). Według analizy klinicznej wynik ten był obciążony znaczną heterogenicznością. Wyniki dotyczy 24 tygodnia terapii i założono, że utrzymuje się on stale w czasie przy dożywotnym stosowaniu leczenia. Przyjęto</i></p>

taka samą wartość w przypadku chorych bez i z chorobą wieńcową. W przypadku stosowania terapii bazowej założono brak redukcji stężenia LDL-C.”

Odpowiedź: Wykorzystywane w analizie ekonomicznej badania stanowią najlepsze możliwe źródło informacji dotyczące skuteczności alirokumabu i zostały opracowane na podstawie przeglądu systematycznego, w których nie ma przesłanek pozwalających stwierdzić spadek skuteczności alirokumabu. Terapia bazowa nie wykazuje się „zerową” skutecznością bezwzględną, lecz jest punktem wyjścia do obliczeń inkrementalnych wyników w analizie ekonomicznej.

Pomimo, że badania włączone do metaanalizy sieciowej w ramach analizy charakteryzowały się znaczną heterogenicznością, to wyniki każdego badania z osobna były zbliżone (redukcja stężenia LDL-C w ramieniu alirokumabu wahały się od poziomu 45,7% w badaniu ODYSSEY HIGH FH do 57,8% w badaniu ODYSSEY FHII). Dodatkowo, z powodu zróżnicowania populacji włączanych do wymienionych badań, w Analizie ekonomicznej zamiast bezwzględnej wartości redukcji stężenia LDL-C wykorzystano średnią ważoną różnicę (WMD, ang. weighted mean difference) procentowej redukcji LDL-C w ramieniu alirokumabu i ramieniu komparatora.

Oznacza to, że jeśli w danym punkcie czasowym badania klinicznego pacjenci stosujący alirokumab dodany do farmakoterapii uzyskali redukcję stężenia LDL-C, mierzonej np. za pomocą metody średniej najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) w wysokości 42,1%, natomiast pacjenci stosujący wyłącznie farmakoterapię uzyskali 3,0% redukcję stężenia LDL-C, to średnia ważona różnica pomiędzy terapiami wynosi 39,1% (=42,1% - 3,0%). Poniżej przedstawiono przykładowe wyniki jednego z badań włączonych do Analizy klinicznej obrazujące sposób zastosowanego toku rozumowania.

Tabela 1.

Zmiana stężenia LDL-C w populacji pacjentów z heFH i LDL-C ≥ 160 mg/dl leczonych wyłącznie farmakologicznie na podstawie badania ODYSSEY HIGH FH

Punkt końcowy	OI [tyg.]	ALI		PLC		WMD [95% CI] ^a	p ^a
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
% zmiana stężenia LDL-C	52	71	-42,10 (4,2)	35	-3,00 (5,9)	-39,1 [-53,6; 24,6]	<0,0001
	78	71	-37,90 (4,5)	35	1,20 (6,4)	-39,00 [-54,6; 23,5]	<0,0001

Powyższe podejście zastosowane zostało do pozostałych badań włączonych do analizy klinicznej, których wyniki finalnie zmetaanalizowano. Uzyskaną w ten sposób wartość redukcji stężenia LDL-C przyjęto ostatecznie w analizie ekonomicznej jako skuteczność alirokumabu. Uwzględnienie wyłącznie inkrementalnego efektu alirokumabu względem terapii tła

	<p>(różnicy pomiędzy skutecznością jednej i drugiej terapii), w dużej mierze niweluje wpływ heterogeniczności badań i rozbieżności w charakterystyce poszczególnych populacji, a także redukuje możliwość zawyżenia skuteczności alirokumabu w przypadku, gdy analizowana populacja charakteryzuje się np. wysoką bezwzględną redukcją stężenia LDL-C czy niestosowanego przypisania skuteczności wynikającej ze stosowania pozostałych leków. Wykorzystane podejście wiąże się zatem z koniecznością przyjęcia zerowej skuteczności terapii bazowej – w innym przypadku w sposób nieuzasadniony zaniżylibyśmy uzyskaną w badaniach klinicznych skuteczność alirokumabu.</p> <p>Dodatkowo, biorąc pod uwagę zapisy wnioskowanego programu lekowego oraz fakt, że populację docelową analizy stanowią pacjenci z bardzo wysokim poziomem LDL-C, u których dotychczasowy sposób leczenia (intensywne leczenie statynami w maksymalnych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem) nie przyniósł oczekiwanych efektów zdrowotnych, trudno przypuszczać, że jego kontynuacja leczenia wiązać będzie się z większą korzyścią dla pacjenta. Podsumowując, przyjęcie zerowej skuteczności terapii tła w analizie ekonomicznej (przy uwzględnieniu wyłącznie inkrementalnego efektu alirokumabu w redukcji stężenia LDL-C) ma charakter techniczny, pozwalający prawidłowo oszacować dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany dzięki stosowaniu nowej terapii – kluczowy czynnik niezbędny do wyznaczenia współczynnika ICUR.</p> <p>W analizowanych badaniach nie zaobserwowano znaczącego spadku skuteczności alirokumabu w czasie, stąd przyjęcie założenia o utrzymaniu się efektów zdrowotnych. W Analizie ekonomicznej założenie to przetestowano w ramach analizy wrażliwości (scenariusz EFF-2), w którym nie odnotowano istotnych różnic względem wyników scenariusza podstawowego.</p>
<p>Rozdział 5.1.2. Str. 45 (akapit 3) oraz</p> <p>Powtórzono: Rozdział 5.3.2. str. 52 (punktor 4 i 5)</p>	<p>Dotyczy: Niejasności dotyczącej momentu oceny skuteczności alirokumabu w ramach badania ODYSSEY ESCAPE, założenia o stałej w czasie skuteczności alirokumabu oraz braku redukcji stężenia LDL-C w przypadku stosowania terapii bazowej.</p> <p><i>„W populacji pacjentów leczonych LDL-aferezą wykorzystano zaś daną z badania ODYSSEY ESCAPE dla 18 tygodnia terapii odnośnie procentowej zmiany stężenia LDL-C mierzonej przed zabiegiem LDL-aferezy – przyjęto spadek o 46,4% względem terapii podstawowej. Efekt również uznano za stały w czasie. Należy podkreślić że w przypadku LDL-aferezy zabieg ten powoduje gwałtowny spadek stężenia LDL-C a potem obserwuje się jego ponowny wzrost. Moment wykonywania pomiaru ma więc decydujące znaczenie dla osiąganego wyniku. Przyjęcie założenia, że efekt jest stały w czasie, a ponadto, że terapia podstawowa wykazuje się efektywnością na poziomie 0% wydaje się szczególnie wątpliwe w tym przypadku”</i></p> <p>Odpowiedź: W badaniu ODYSSEY ESCAPE moment oceny skuteczności leczenia odbywał się każdorazowo przed</p>

	<p>wykonaniem zaplanowanego zabiegu aferezy. W wymienionym badaniu nie ma</p> <p>Jednym z celów badania ODYSSEY ESCAPE była ocena czy terapia alirokumabem wiązać się będzie z redukcją liczby zabiegów LDL-aferezy, której wykonywanie wiąże się ze znacząca ingerencją w życie pacjentów (czasochłonne i kosztochłonne zabiegi wykonywane najczęściej z częstotliwością raz na tydzień / raz na dwa tygodnie). W związku z powyższym w wymienionym badaniu zdefiniowane zostały kryteria, po spełnieniu których pacjent nie miał przeprowadzonego zabiegu LDL-aferezy (np. 30% redukcja poziomu LDL-C przed planowanym zabiegiem LDL-aferezy względem wartości początkowej tj. w 1 dniu badania). Podobnie jak w przypadku pacjentów otrzymujących wyłącznie terapię farmakologiczną, założenie o utrzymywaniu się efektów w czasie zostało przetestowane w ramach analizy wrażliwości i nie wpływało w znaczący sposób na wyniki analizy. Z kolei przyjęcie efektywności terapii podstawowej na poziomie 0% wynika z wykorzystywania inkrementalnego efektu alirokumabu względem terapii tła tj. skuteczności leczenia wyrażonego jako średnią ważoną różnicę procentowej redukcji LDL-C w ramieniu alirokumabu i ramieniu komparatora (patrz uwaga powyżej).</p>
<p>Rozdział 5.1.2. Str. 45 (akapit 4) oraz</p> <p>Powtórzenie: Rozdział 5.3.2. Str. 52 (akapit 5)</p>	<p>Dotyczy: zarzutu niemożność odnalezienia i zweryfikowania danych dotyczących redukcji liczby zabiegów aferezy-LDL.</p> <p><i>„W przypadku pacjentów stosujących LDL-aferezę przyjęto, że zabiegi LDL-aferezy wykonywane są co 2 tygodnie w całym horyzoncie czasowym analizy. Dla tej populacji uwzględniono redukcję zabiegów LDL-aferezy po 18 tygodniu w związku ze stosowaniem leczeniem – o 87,4% w przypadku alirokumabu i 19,6% w przypadku terapii podstawowej. Podano, że wielkości te pochodzą z badania ODYSSEY ESCAPE, ale w publikacjach i prezentacji dla tego badania brak takich wielkości. W publikacji, podobnie jak w analizie klinicznej, podano, że pomiędzy 7. A 18. Tyg. badania, wdrożenie ALI jako terapii dodanej w porównaniu z PLC u przeciętnego pacjenta pozwalało na 75-procentową redukcją częstości zabiegów LDL-aferezy. Pomędzy tygodniem 15 a 18 odnotowano zaś 50-procentową redukcję. Sugeruje to, że osiągnany efekt może nie być stały w czasie, czego w analizie nie uwzględniono”</i></p>
	<p>Odpowiedź: Redukcję liczby zabiegów LDL-aferezy przyjętą w Analizie ekonomicznej oszacowano na podstawie badania opublikowanych w doniesieniu Moriarty 2016 (rycina 1. ww. badaniu).</p>

	<p>Redukcję liczby zabiegów LDL-aferezy przyjętą w Analizie ekonomicznej oszacowano na podstawie badania ODYSSEY ESCAPE przy wykorzystaniu opublikowanych w doniesieniu Moriarty 2016 danych dla poszczególnych pacjentów (patrz. „Figure 1” w wymienionej publikacji). Zamieszczone na rycinie nr 1. informacje dotyczące redukcji liczby zabiegów aferezy pomiędzy 7 i 18 tygodniem dla poszczególnych pacjentów zostały sczytane i na ich podstawie wyznaczono średnie wartości redukcji liczby aferezy w każdym ramieniu, które finalnie wykorzystano w analizie ekonomicznej. Oszacowane w ten sposób parametry w postaci wartości średnich pozwalają na łatwiejszą interpretację niż przedstawiona w badaniu mediana różnicy w redukcji zabiegów LDL-aferezy oraz prostsze zaimplementowanie ich do pliku obliczeniowego. Ponadto przyjęte w analizie wartości należy traktować jako konserwatywne (różnica średnich wyniosła 67,8% (87,4% - 19,6%) vs 75%). Dodatkowo, w ramach analizy progowej (rozdz. 6.3 Analizy ekonomicznej) przetestowano różne poziomy redukcji liczby zabiegów aferezy w ramieniu alirokumabu oraz wyznaczono wartość progową, dla której wartość współczynnika ICUR w porównaniu alirokumab vs PLC równa jest wysokości progu opłacalności i wyniosła w zależności od analizowanej populacji docelowej od 45% do 45,65% - dużo poniżej wartości redukcji liczby zabiegów aferezy raportowanej w badaniu ODYSSEY ESCAPE).</p>
<p>Rozdział 5.1.2. Str. 46 (akapit 4) oraz</p> <p>Powtórzono: Rozdział 5.4. Str.54 (ostatni punkt) oraz Str.55 (1-szy punkt)</p>	<p>Dotyczy: Nieuzasadnione założenie o kontynuacji leczenia w ramieniu komparatora, pomimo braku zamierzonych celów terapeutycznych.</p> <p><i>„W przypadku zaprzestania stosowania alirokumabu stosowana jest terapia podstawowa. W ramieniu komparatora założono, że wszyscy pacjenci kontynuują leczenie – mimo, że nie przynosi ono zamierzonych celów terapeutycznych.”</i></p> <p>Odpowiedź: Metodyka oraz zastosowane w Analizie ekonomicznej dane źródłowe dotyczące efektywności terapii tj. wykorzystanie inkrementalnego efektu alirokumabu uzyskanego w badaniach klinicznych pomiędzy nim a terapią tła implikuje konieczność przyjęcia tzw. „zerowej” skuteczności oraz kontynuacji leczenia w ramieniu komparatora.</p> <p>Szczegółowe uzasadnienie powyższego faktu znajdują się w „uwadze do rozdziału 5.1.2 Str. 45, (akapit 2)”. Dodatkowo, należy podkreślić, że w Analizie ekonomicznej, w przypadku pacjentów stosujących alirokumab, terapia podstawowa stosowana jest przez cały okres horyzontu czasowego (także w przypadku ewentualnej dyskontynuacji leczenia alirokumabem). Wymieniony fakt w połączeniu z niższym ryzykiem zgonu w tej grupie pacjentów powoduje, że sumaryczny koszt terapii podstawowej w ramieniu alirokumabu jest wyższy niż koszt terapii podstawowej w grupie pacjentów stosujących wyłącznie farmakoterapię (założenie konserwatywne).</p>

<p>Rozdział 5.1.2. Str. 46 oraz</p> <p>Powtórzono: Rozdział 5.3. Str. 51 (Tabela 38), Str. 53 (punkt 2) oraz Rozdział 5.4. Str. 55 (punkt 3)</p>	<p>Dotyczy: zarzutu zbyt wysokich wartości użyteczności stanów zdrowia.</p> <p>Odpowiedź: Wartości użyteczności przyjęte w Analizie ekonomicznej na podstawie publikacji Ara 2010 zostały zaakceptowane przez NICE i stanowią najlepsze dostępne źródło danych dla analizowanych stanów zdrowia.</p> <p>W ramach wykonanego przeglądu użyteczności nie odnaleziono bardziej kompletnego zestawu danych opracowanego na podstawie populacji polskiej, stąd przyjęcie wartości użyteczności stanów zdrowia za autorami oryginalnego modelu. Warto podkreślić, że w analizie przeprowadzono także wnioskowanie na podstawie współczynnika ICER, opierającego się na zyskanych latach życia (LYG), które w żaden sposób nie są uzależnione od przyjętego zestawu użyteczności. Wartość współczynnika ICER w przypadku scenariuszy podstawowych (gdy komparatorem jest terapia podstawowa) jest niższa niż odpowiednia wartość współczynnika ICUR zarówno dla populacji pacjentów z przewencją pierwotną jak i wtórną HeFH. Wnioskowanie oparte na współczynniku ICUR można uznać zatem za konserwatywne.</p>
<p>Rozdział 5.2.1. Str. 48</p>	<p>Dotyczy: Wątpliwości dotyczące kosztu terapii podstawowej w wariancie RSS. <i>„Wariant RSS w przypadku komparatora uwzględnia ceny wg komunikatów DGL (...)”</i></p> <p>Odpowiedź: Koszty terapii zostały oszacowane poprawnie. Obliczenia wykonane na podstawie komunikatów DGL uwzględniają realne opłaty ponoszone przez NFZ wynikające m.in z różnego poziomu odpłatności pacjentów poszczególnych opakowań (min. Kombatanci i inni).</p> <p>Leki stosowane w ramach farmakoterapii w analizowanej jednostce chorobowej znajdują się na liście „A” leków refundowanych i są dostępne w sprzedaży aptecznej. Z tego powodu dane na podstawie komunikatów DGL nie pozwalają na oszacowanie wielkości RSS dla poszczególnych preparatów (jeśli taka umowa istnieje). Jednocześnie dane DGL uwzględniają różne poziomy odpłatności leków dla pacjentów (darmowe leki dla seniorów, kombatantów etc), które powodują zwiększenie kosztów refundacji NFZ danego preparatu względem kosztów ponoszonych z perspektywy pacjenta. W związku z powyższym oraz biorąc pod uwagę perspektywę przeprowadzenia analizy w scenariuszu podstawowym (perspektywa płatnika publicznego), wyższe koszty farmakoterapii przy wykorzystaniu danych DGL są możliwe i nie oznaczają błędnego rozumowania. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości przetestowano wpływ na wyniki przyjęcia perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (uwzględniającej</p>

	całkowity koszt terapii danym preparatem), które były zbliżone do uzyskanych w scenariuszu podstawowym analizie.
<p>Rozdział 5.3.1. Str. 51 (punktor 1 i 2) oraz</p> <p>Powtórzono: Rozdział 5.4. Str. 55 (punktor 5)</p>	<p>Dotyczy: zarzutu nieuwzględnienia w modelu przemijającego ataku niedokrwiennego lub stabilnej dławicy piersiowej. „Struktura modelu nie uwzględnia wszystkich potencjalnie istotnych stanów, jak np. przemijający atak niedokrwienny lub stabilna dławica piersiowa’ oraz „ Model ma ograniczone możliwości uwzględnienia następujących po sobie zdarzeń, których ilość i tempo zachodzenia w czasie zmieniają prawdopodobieństwo zaistnienia kolejnych zdarzeń (aby poradzić sobie z tym problemem konieczne byłoby uwzględnienie kolejnych stanów tunelowych, co wiąże się z komplikacją modelu i koniecznością dostępności odpowiednich danych).”</p> <p>Odpowiedź: Model uwzględnia najważniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej stany zdrowia, które pozwalają na oszacowanie różnic w uzyskanych efektach, jak i kosztach związanych ze stosowaniem poszczególnych rodzajów leczenia</p> <p>Nieuwzględnienie stanów takich jak „przemijający atak niedokrwienny” i „stabilna dławica piersiowa” z powodu wyższej skuteczności alirokumabu względem terapii podstawowej jest więc konserwatywne (w analizie nie zostają naliczone dodatkowe efekty w ramieniu alirokumabu oraz wyższe koszty leczenia w terapii podstawowej).</p>
<p>Rozdział 5.3.1. Str. 51 (punktor 3) oraz</p> <p>Powtórzono: Rozdział 5.4. Str. 55 (ostatni punktor)</p>	<p>Dotyczy: zarzutu nieuwzględnienie w modelu leczenia zdarzeń niepożądanych. „W modelu nie uwzględniono leczenia zdarzeń niepożądanych spowodowanych przez stosowane leczenie.”</p> <p>Odpowiedź: Założenie konserwatywne w związku z wynikami płynącymi z Analizy klinicznej.</p> <p>Wyniki Analizy klinicznej wykazały brak istotnych statystycznie różnic (na niekorzyść alirokumabu) w zakresie występowania działań niepożądanych występujących u pacjentów stosujących alirokumab i terapię podstawową. W związku z powyższym nieuwzględnienie kosztów leczenia działań niepożądanych jest podejściem konserwatywnym i dodatkowo upraszczającym działanie modelu.</p>
<p>Rozdział 5.3.2. Str. 52 (1-szy punktor) oraz</p> <p>Powtórzono: Rozdział 5.4. Str. 54</p>	<p>Dotyczy: Niepewność dotycząca rzetelności wykorzystanych źródeł danych odnośnie występowania CVE.</p> <p>Dotyczy w szczególności: „Wątpliwości odnośnie danych z bazy UK THIN budzi również fakt, że roczne prawdopodobieństwo CVE w przypadku zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem i ostrych zespołów wieńcowych są niższe u chorych z cukrzycą niż bez cukrzycy co wydaje się nieintuicyjne.”</p>

<p>(Dane wejściowe do modelu (...) 2-gi punkt)</p>	<p>Odpowiedź: W Analizie ekonomicznej wykorzystano najlepsze możliwe źródło informacji dotyczące częstości występowania zdarzeń CVE, które zostało min. zaakceptowane przez agencję NICE.</p> <p>W ramach niesystematycznego przeglądu baz medycznych nie odnaleziono żadnych polskich badań naukowych, w których raportowano prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVE) dla subpopulacji wykorzystanych w oryginalnym modelu. Wykorzystane w analizie dane na podstawie bazy UK THIN i doniesienia Mohrschlad 2003 zostały zaakceptowane w agencji NICE i w obliczu braku analogicznych danych polskich stanowią najlepsze możliwe źródło danych dotyczących prawdopodobieństwa zdarzeń CVE. Dodatkowo, analizowana w nich populacja jest zbliżona do polskiej pod względem rasy, zamieszkiwanej szerokości geograficznej czy uwarunkowań kulturowych i wydają się dobrze odzwierciedlać sytuację w Polsce. Warto podkreślić, że roczne prawdopodobieństwo całkowite wystąpienia złożonego CVE (zawału niezakończonego zgonem, niestabilnej dławicy bolesnej, rewaskularyzacji wieńcowej, niedokrwionego udaru mózgu niezakończonego zgonem i zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych) wynoszą 7,9% i 4,2% dla pacjentów z prewencją wtórną odpowiednio z cukrzycą i bez cukrzycy oraz 2,5% i 1,7% dla pacjentów z prewencją pierwotną odpowiednio z cukrzycą i bez cukrzycy.</p>
<p>Rozdział 5.3.2. Str. 52 (2-gi punkt) oraz</p> <p>Powtórzono: Rozdział 5.4. Str. 54 (3 punkt od dołu strony)</p>	<p>Dotyczy: zarzutu brak możliwości weryfikacji danych dotyczących efektywności alirokumabu.</p> <p>Dotyczy: „Wpływ alirokumabu na redukcję stężenia LDL-C ustalono na podstawie metaanalizy 4 badań: ODYSSEY HIGH FH, ODYSSEY FHI, ODYSSEY FHII, ODYSSEY LONG TERM, przy czym wykorzystane wyniki dla subpopulacji często nie były dostępne na podstawie publikacji (dostępne były tylko w przypadku badania ODYSSEY HIGH FH) i niemożliwa była ich weryfikacja.”</p> <p>Odpowiedź: Uzasadnienie znajduje się w uwadze dotyczącej Analizy klinicznej (patrz „uwaga do Rozdział 4.2.1.1. Str. 31 (Metaanaliza badań: ODYSSEY FHI, FHII, HIGH FH oraz LONG TERM - akapit 1)</p>
<p>Rozdział 5.3.2. Str. 52 (akapit 7) oraz</p> <p>Powtórzono: Rozdział 5.4. Str. 55 (akapit 3)</p>	<p>Dotyczy: Założenie o nieograniczonej dostępności do terapii LDL-aferezą.</p> <p>„Ponadto, analiza wnioskodawcy zakłada nieograniczony dostęp do zabiegów LDL-aferezy (co 2 tygodnie) podczas gdy w praktyce – co podkreślają same analizy – LDL afereza jest stosowana zupełnie wyjątkowo u niewielkiego odsetka pacjentów.”</p>

	<p>Odpowiedź: Analizy ekonomiczne przeprowadzone są przy powszechnie stosowanym założeniu, że porównane interwencje są dostępne dla pacjentów, niezależnie czy dotyczą choroby powszechnej czy choroby ultrazadkowej.</p> <p>Fakt, że liczebność jednej z populacji docelowej (w tym przypadku pacjentów kwalifikujących się do zabiegów LDL-aferezy) jest niewielka nie jest powodem do uznania tego jako ograniczenie analizy. Przeprowadzenie Analizy ekonomicznej osobno dla populacji z prewencją pierwotną jak i wtórną oraz w przypadku, gdy komparatorem jest terapia podstawowa rozumiana jako leczenie farmakologiczne czy leczenie farmakologiczne skojarzone z zabiegami LDL-aferezy stanowi wartość dodaną raportu, a nie ograniczenie.</p>
--	---

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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,	Uwagi

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.)

wykresu, strony)	

* 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.