



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
Praluent (alirokumab)
w ramach programu lekowego
„Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej
alirokumabem (ICD-10 E78.01)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.7.2017

Data ukończenia: 4 stycznia 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Sanofi-Aventis Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016 r., poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ACS	ostry zespół wieńcowy (acute coronary syndrome)
ADA	przeciwciała przeciwciałkowe (anti-drug-antibodies)
AE	analiza ekonomiczna
AE / AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
ALI	alirokumab
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CAD	choroba wieńcowa (coronary artery disease)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
CHD	choroba niedokrwienna serca (coronary heart disease)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChSN	choroby sercowo-naczyniowe
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CTEPH	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (chronic thromboembolic pulmonary hypertension)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CVD	choroby sercowo-naczyniowe (cardiovascular disease)
CVE	zdarzenia sercowo-naczyniowe (cardiovascular events)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DLCN	Dutch Lipid Clinic Network
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EVO	ewolokumab
EZE	ezetymib
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FH	hipercholesterolemia rodzinna (familial hypercholesterolemia)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
heFH	heterozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej (heterozygous familial hypercholesterolemia)

HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDL-C	cholesterol lipoproteiny niskiej gęstości (low-density lipoprotein cholesterol)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
LLT	leczenie hipolipemizujące (lipid-lowering treatment)
Lp(a)	lipoproteina (a)
LY	lata życia (life years)
MACE	poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (major adverse cardiovascular events)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAb	przeciwciała neutralizujące (neutralizing antibodies)
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (overall response rate)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
PCSK9	konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typ 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9)
PD	progresja choroby (progressive disease)
PFS	przeżycie wolne od progresji (progression-free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
pts	pacjenci
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events)

SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
T2DM	cukrzyca typu 2
TC	cholesterol całkowity
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TESAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia o ciężkim nasileniu (treatment-emergent serious adverse event)
TG	trójglicerydy
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	37
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	37

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	39
4.3.	Komentarz Agencji	40
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	43
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	50
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	51
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	51
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	53
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	53
5.4.	Komentarz Agencji	53
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	56
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	56
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	62
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	66
6.4.	Komentarz Agencji	66
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	67
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	69
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	70
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	72
11.	Kluczowe informacje i wnioski	74
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	79
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	81
14.	Źródła.....	82
15.	Załączniki.....	85

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 23.10.2017 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.596.2017.15.MC

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy: Praluent (alirokumab), 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 2 wstrzykiwacze, każdy zawierający wkład po 1 ml, EAN 5909991236618

- Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie dla pacjenta
-

Proponowana cena zbytu netto:



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi-Aventis Groupe
54, Rue la Boétie
F-75008 Paris
Francja

Wnioskodawca

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.10.2017 r., znak PLR.4600.596.2017. 15.MC (data wpływu do AOTMiT 24.10.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego **Praluent (alirokumab), 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 2 wstrzykiwacze, każdy zawierający wkład po 1 ml, EAN 5909991236618** w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20.11.2017 r., znak OT.4331.7.2017.OBa_AZa.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 15.12.2017 r. pismem z dnia 15.12.2017 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez Agencję zostały następujące analizy:

- Alirokumab (Praluent) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. [REDACTED] HTA Consulting, Kraków 2017 r.,
- Alirokumab (Praluent) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza kliniczna. Wersja 2.0. [REDACTED] HTA Consulting, Kraków 2017 r.,
- Alirokumab (Praluent) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.0. [REDACTED] HTA Consulting, Kraków 2017 r.,
- Alirokumab (Praluent) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza wpływu na budżet. Wersja 2.0. [REDACTED] HTA Consulting, Kraków 2017 r.,
- Alirokumab (Praluent) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. [REDACTED] HTA Consulting, Kraków 2017 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych (z zastrzeżeniami wskazanymi w Rozdziale 12).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	alirokumab
Kod ATC	C10AX14 – Inne leki modyfikujące stężenie lipidów
Substancja czynna	alirokumab
Wnioskowane wskazanie	[Redacted]
Dawkowanie	<p>Zgodnie z ChPL:</p> <p>Dawka początkowa produktu leczniczego Praluent to zazwyczaj 75 mg podawane podskórnie co 2 tygodnie. U pacjentów wymagających większej redukcji stężenia LDL-C (>60%), leczenie można rozpocząć od dawki 150 mg co 2 tygodnie, lub 300 mg co 4 tygodnie (miesięcznie), podawanych podskórnie.</p> <p>Dawkę produktu leczniczego Praluent można dostosowywać indywidualnie, w zależności od profilu pacjenta, np. początkowego stężenia LDL-C, celu leczenia i reakcji na leczenie. Stężenia lipidów można zbadać po 4 do 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub dostosowania dawki i wówczas można odpowiednio skorygować (zwiększyć lub zmniejszyć) dawkę produktu leczniczego. Jeśli konieczna jest dodatkowa redukcja stężenia LDL-C u pacjentów przyjmujących dawkę 75 mg co 2 tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie (miesięcznie), możliwe jest dostosowanie dawki do maksymalnie 150 mg co 2 tygodnie.</p> <p>Zgodnie z AKL:</p> <p>Alirokumab 150 mg podawany w dawce podskórnej co 2 tygodnie, jako leczenie dodane do skojarzonej terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn w połączeniu z ezetymibem, u chorych stosujących lub niestosujących LDL-aferezę.</p>
Droga podania	podskórnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Alirokumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, które wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z proproteinową konwertazą subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. proprotein convertase subtilisin kexin type 9, PCSK9). PCSK9 wiąże się z receptorami lipoprotein o małej gęstości (LDLR) na powierzchni hepatocytów, co stymuluje degradację receptorów LDLR w wątrobie. Receptor LDLR jest podstawowym receptorem usuwającym krążący LDL-C, w związku z czym zmniejszenie liczby receptorów LDLR przez PCSK9 prowadzi do zwiększenia stężenia LDL-C we krwi. Alirokumab poprzez zahamowanie wiązania się PCSK9 z receptorami LDLR, powoduje zwiększenie liczby dostępnych receptorów LDLR usuwających LDL, przez co zmniejsza stężenie LDL-C.</p> <p>Receptory LDLR wiążą również bogate w triglicerydy lipoproteiny resztkowe VLDL i lipoproteiny o pośredniej gęstości (IDL). W konsekwencji leczenie alirokumabem może prowadzić do zmniejszenia stężenia tych resztkowych lipoprotein, co wykazano na podstawie zmniejszenia przez alirokumab stężenia apolipoproteiny B (Apo B), cholesterolu frakcji lipoprotein niedużej gęstości (nie-HDL-C) i triglicerydów (TG). Alirokumab prowadzi również do zmniejszenia stężenia lipoproteiny (a) [Lp(a)], która jest formą LDL związaną z apolipoproteina (a). Wykazano jednak, że receptory LDLR wykazują małe powinowactwo do Lp(a), w związku z czym dokładny mechanizm zmniejszenia stężenia Lp(a) przez alirokumab nie został w pełni wyjaśniony.</p>

Źródło: ChPL Praluent, wniosek refundacyjny

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	23 września 2015 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Praluent jest wskazany do stosowania u dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub z dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety: - 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 - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.
Status leku sierocego	EMA: Nie FDA: Tak ¹ - 15 czerwca 2017 r.
Symbol czarnego trójkąta	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Praluent

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) wydała pozwolenie na dopuszczenie na terenie USA alirokumabu (produkt leczniczy Praluent) do obrotu we wnioskowanym wskazaniu 24 lipca 2015 r.

Źródło: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm455883.htm>

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Alirokumab (produkt leczniczy Praluent) nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

Poniżej przytoczono natomiast opinie/rekomendacje dotyczące LDL-aferezy oraz ewolokumabu:

- Opinia Rady Przejrzystości nr 114/2017 z dnia 8 maja 2017 roku w sprawie skuteczności LDL-aferezy, stosowanej w hipercholesterolemii homozygotycznej lub heterozygotycznej po 3 miesiącach nieskutecznego leczenia dietą i lekami obniżającymi stężenie cholesterolu oraz kryteriów włączenia pacjentów do terapii

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie wyżej wymienionego świadczenia (LDL-aferezy) opieki zdrowotnej na dotychczasowych zasadach. Uzasadnienie: Dobrej jakości dowody naukowe wskazują na skuteczność zabiegów LDL-aferezy w obniżaniu poziomu cholesterolu LDL, a dowody słabej jakości na ich wpływ na występowanie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Leczenie LDL-aferezą zaawansowanych postaci rodzinnych hipercholesterolemii monogenowych stanowi uznany sposób interwencji, po nieskuteczności leków hipolipemizujących. **Rada zwraca uwagę, że wyniki najnowszych badań klinicznych sugerują jednak, że wprowadzone do użytku klinicznego nowe leki hipolipemizujące (inhibitory PCSK9) mogą zwiększać skuteczność zabiegów LDL-aferezy, ograniczać częstość ich wykonywania, a nawet prowadzić do odstąpienia od zabiegów (u części chorych).** Stosowanie nowych leków hipolipemizujących u chorych z monogenowymi postaciami hipercholesterolemii może zatem zmieniać kwalifikację i sposób wykonywania zabiegów LDL-aferezy. Wpływ takiego sposobu postępowania na ryzyko sercowo-naczyniowe pozostaje nieustalony, podobnie jak jego efektywność kosztowa, niemniej **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.

Komentarz Agencji: Wnioskodawca wskazał przytoczone Stanowisko RP jako podstawę przygotowania wnioskowanego programu lekowego.

- Rekomendacja nr 105/2015 z dnia 30 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Repatha (ewolokumab) we

¹ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=580617>

wskazaniach: hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP).

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Repatha (ewolokumab) we wskazaniach:

- hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH);
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP);
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP).

Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha we wnioskowanych wskazaniach. Pomimo wykazania w analizie klinicznej wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad komparatorami, analiza ta charakteryzuje się znacznymi ograniczeniami. Wskazać należy, że badania włączone do przeglądu obejmowały **populację szerszą niż określona wnioskiem**, zatem niepewne jest wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa w danych grupach pacjentów. Analiza nie zawierała także oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla populacji pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH), która stanowi subpopulację dla wskazania hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Ponadto do analizy klinicznej włączono badania, które nie spełniały kryteriów włączenia, co obniża wiarygodność oceny klinicznej (m.in. w badaniach DESCARTES, LAPLACE-2, LAPLACE(TIMI)-1, GAUSS-1, GAUSS-2 kryterium wykluczenia pacjentów było występowanie chorób serca lub zdarzeń sercowo-naczyniowych przy czym dwa wnioskowane wskazania obejmują grupy pacjentów z hipercholesterolemią po zdarzeniach sercowo-naczyniowych). Należy dodać, że przedstawiona ocena kliniczna **nie zawierała badań, których celem była ocena klinicznych punktów końcowych dla wnioskowanych populacji**. Warto także zwrócić uwagę, że nieznanym jest dokładny profil bezpieczeństwa ewolokumabu w długim okresie, co wynika z długości okresów obserwacji we włączonych do przeglądu badaniach (dla większości było to 12 tyg.). Przedstawiona analiza ekonomiczna wskazała, że stosowanie ewolokumabu jest droższe i skuteczniejsze niż dotychczas stosowane terapie we wszystkich wskazaniach. Należy jednak zwrócić uwagę, że analiza ekonomiczna charakteryzowała się założeniami, które wpływają na obniżenie jej wiarygodności, obejmującymi m.in. ekstrapolację danych poza okres obserwacji przyjęty w badaniach oraz uwzględnienie gotowych kosztów poszczególnych stanów bez uwzględnienia kosztów leków na podstawie aktualnych danych NFZ i MZ. Przyjęte w analizie wpływu na budżet założenia dotyczące populacji mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej liczby pacjentów, która zostałaby poddana leczeniu ewolokumabem po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej. Ponadto założone w analizach tempo wysycania rynku wnioskowanym lekiem wydaje się być zbyt wolne. Należy zwrócić uwagę, że w odnalezionych rekomendacjach klinicznych nie wskazuje się na stosowanie ewolokumabu jako opcji terapeutycznej leczenia hipercholesterolemii, co prawdopodobnie związane jest z datą dopuszczenia do obrotu ocenianego leku (dopuszczenie do obrotu po dacie publikacji wytycznych).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatne
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	
--	--

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie – program lekowy „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej aliokumabem (ICD-10 E78.01)”

Program lekowy	„Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej aliokumabem (ICD-10 E78.01)”
Dawkowanie	Zalecane dawkowanie aliokumabu to: 150 mg aliokumabu podawane podskórnice co 2 tygodnie, w skojarzeniu ze statyną stosowaną razem z ezetymibem.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	
Wykaz badań przy kwalifikacji	1) Lipidogram, 2) ALT 3) CK 4) Stężenie kreatyniny
Monitorowanie leczenia	1) Po 3 miesiącach, a następnie co 12 miesięcy: a. Lipidogram; 2) Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia na każdej wizycie
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie przedstawionymi w punkcie poniżej.
Kryteria zakończenia udziału w programie	<ul style="list-style-type: none"> •
Kryteria uniemożliwiające udział w programie	1) Hiperlipidemia wtórna 2) Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej 3) Ciężka niewydolność nerek 4) Ciężka niewydolność wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha) 5) Cięża 6) Karmienie piersią 7) Nadwrażliwość na aliokumab lub którąkolwiek z substancji pomocniczych

LDL-C - lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. low density lipoproteins); **ALT** - aminotransferaza alaninowa; **CK** - kinaza kreatynowa

Ocenę wnioskowanego programu lekowego zawarto w Rozdziale 8. *Uwagi do zapisów programu lekowego.*

3.1.2.3. Ocena Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Praluent (alirokumab) we wskazaniu węższym niż zarejestrowane (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

Uwagi Agencji do proponowanego programu lekowego przedstawiono w Rozdziale 8.

Kategoria refundacyjna oraz Instrument dzielenia ryzyka (RSS)

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz struktury zaproponowanego RSS – należy jednak zauważyć, że zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest dalece niewystarczający do zapewnienia użyteczności kosztowej produktu leczniczego Praluent we wnioskowanym wskazaniu (u pacjentów niestosujących LDL-aferezy).

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Hipercholesterolemia (ICD-10 E 78.0 - czysta hipercholesterolemia) to zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) w osoczu. Wg wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego za nieprawidłowe u ludzi zdrowych uznaje się stężenie LDL-C ≥ 3 mmol/l (115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego $\geq 5,0$ mmol/l (190 mg/dl).

Osoby z rodzinnymi zaburzeniami lipidowymi (np. hipercholesterolemią rodzinną) należą do grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast osoby z przebyłym zawałem serca, po rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej interwencji wieńcowej, pomostowaniu tętnic wieńcowych) bądź innym zabiegu rewaskularyzacji tętniczej należą do grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Klasyfikacja

Można wyróżnić następujące postaci hipercholesterolemii:

1. pierwotna – będąca wynikiem współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych:
 - a) rodzinna (monogenowa) [familial hypercholesterolemia, FH] – dziedziczona jako cecha autosomalna dominująca, wywołana mutacjami w genie kodującym receptor LDL. Jej postać homozygotyczna (nieaktywny receptor LDL) wiąże się z bardzo dużym stężeniem cholesterolu całkowitego (TC) najczęściej 18 – 31 mmol/l (700 – 1200 mg/dl) oraz z rozwojem miażdżycy we wczesnym dzieciństwie. Poziom LDL-C u tych chorych wynosi 600 - 1000 mg/dl (15,5 mmol/l - 25,8 mmol/l). Natomiast w postaci heterozygotycznej (połowa cząsteczek receptora LDL jest aktywna) stężenie TC wynosi zazwyczaj 5 – 10 mmol/l (200 – 400 mg/dl), a miażdżycą pojawia się w późniejszym wieku (u mężczyzn w 4 lub 5 dekadzie życia, a u kobiet 10 lat później). Stężenie LDL-C w tej populacji 2-krotnie przekracza normę (190-350 mg/dl). Może również wystąpić umiarkowane zwiększenie stężenia trójglicerydów (TG). Hipercholesterolemia rodzinna może być też efektem defektu apolipoproteiny B100 (liganda dla receptora LDL w cząsteczce LDL), wywołanego mutacją genu apoB, która dziedziczona jest autosomalnie recesywnie. Mutacja ta powoduje zmniejszenie powinowactwa cząsteczek LDL do prawidłowego receptora LDL. Stężenie LDL-C u pacjentów z tą mutacją zbliżone jest do występującego w hipercholesterolemii heterozygotycznej (1,5 – 2-krotne podwyższenie: 160 – 300 mg/dl). Ponadto obserwuje się u nich przedwczesny rozwój miażdżycy.
 - b) wielogenowa – postać występująca najczęściej. Jest uwarunkowana licznymi polimorfizmami genowymi i jednocześnie nieprawidłową dietą (bogatą w nasycone kwasy tłuszczowe i cholesterol). U chorych stężenie LDL-C jest zwykle mniejsze niż w hipercholesterolemii jednogenowej i wynosi ≥ 190 mg/dl. Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych jest 3-4-krotnie większe niż średnia w populacji.
2. wtórna – do głównych przyczyn podwyższonego poziomu st. LDL-C w osoczu należą: inne choroby (m. in. niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, choroby wątroby z cholestazą), stosowanie określonych leków (np. progestagenów, kortykosteroidów, niektórych β -blokerów), zespół Cushinga oraz jadłowstręt psychiczny.

Ciężkie postaci hipercholesterolemii LDL to takie, w których stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) w surowicy utrzymuje się stale na poziomie 190 mg/dl pomimo wdrożenia leczniczych zmian stylu życia.

Epidemiologia

Stężenie LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l występuje u 57,8% dorosłych Polaków, w tym u 58,3% mężczyzn i 57,3% kobiet. Częstość występowania rodzinnej hipercholesterolemii homozygotycznej to 1/mln osób, rodzinnej hipercholesterolemii heterozygotycznej – 1/500 lub więcej, natomiast rodzinnego defektu apolipoproteiny B100 – 1/700-1000. Szacuje się, że w Polsce hipercholesterolemia heterogeniczna może dotyczyć ponad 80 tys. osób.

Rokowanie

Hipercholesterolemia rodzinna powoduje przyspieszony rozwój miażdżycy oraz wczesne występowanie incydentów sercowo-naczyniowych. Objawy choroby wieńcowej pojawiają się u ponad połowy mężczyzn z hipercholesterolemią heterozygotyczną przed 50 r. ż. i 30% kobiet przed 60 r. ż. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z hipercholesterolemią rodzinną pomiędzy 20 i 39 rokiem życia jest 100-krotnie większa niż w ogólnej populacji.

Leczenie

Wytyczne praktyki klinicznej dot. leczenia hipercholesterolemii wymieniają statyny jako terapię pierwszego rzutu. Ich dobór powinien być uzależniony od kosztów i dostępności. Zaleca się stosowanie statyny w najwyższej tolerowalnej przez pacjenta dawce, w celu osiągnięcia jak najlepszych efektów zdrowotnych. W przypadku niezadowolających wyników leczenia rekomenduje się włączenie terapii współtowarzyszącej mającej na celu wspomaganie statyny w obniżaniu LDL-C lub łagodzenie działań niepożądanych. Leczenie skojarzone obejmuje dodatkową terapię przy zastosowaniu leków wiążących kwasy żółciowe (żywice jonowymienne), niacyny (kwas nikotynowy) i selektywnych inhibitorów wchłaniania cholesterolu (np. ezetymib). U pacjentów, u których występuje nietolerancja statyn lub przeciwwskazania do ich stosowania, zaleca się statyny w najwyższej tolerowalnej dawce, zmianę grupy statyn lub terapię ezetymibem.

Postępowanie w hipercholesterolemii uzależnione jest od ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (ChSN) oraz wyjściowego stężenia LDL-C. Wraz ze zwiększaniem się ryzyka ChSN, stosowanie farmakoterapii jest wskazane przy coraz niższym st. LDL-C. Jednakże w każdym przypadku wymagane jest postępowanie nefarmakologiczne obejmujące zmianę stylu życia. Ma to korzystny wpływ na poprawę zaburzeń lipidowych i inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

Źródło: Szczeklik 2015, IAS 2014, SFEL 2013, PTK/PGR 2012

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Poniżej przedstawiono liczebności populacji dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: E78.0 (Czysta hipercholesterolemia) w latach 2012-2017 oszacowane na podstawie danych NFZ otrzymanych pismem z dnia 07.12.2017 r., znak: DGL.036.91.2017.

Tabela 5. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące): E78.0 w latach 2012 – 2017* (z podziałem na lata)

Rok	2012	2013	2014	2015	2016	2017*
Liczba pacjentów	86 845	101 707	121 921	128 507	144 621	126 498*

* dane za rok 2017 obejmują miesiące I-IX

Źródło: NFZ. Dane wygenerowane w dniu 4.12.2017 r.

Dane uzyskane od NFZ nie pozwalają na dokładne określenie liczebności populacji wnioskowanej (ze względu na specyficzne ograniczenie liczebności populacji docelowej).

Tabela 6. Liczba pacjentów poddawanych LDL-aferezie – dane ze statystyk JGP

Liczba pacjentów	2012	2013	2014	2015
Liczba pacjentów poddawanych LDL-aferezie	1	9	14	16

Źródło: NFZ. Statystyki JGP. Katalog świadczeń odrębnych, świadczenie: Hospitalizacja związana z LDL-aferezą, kod produktu: 5.52.01.0001466. Źródło: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=pt-FDNnyuQg%3d>

Zgodnie z danymi NFZ w 2015 roku wykonanych zostało 285 zabiegów LDL-aferezy u 16 pacjentów.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Strony polskich stowarzyszeń zajmujących się hipercholesterolemią (PTL, KLRwP, PTK)
- NICE (National Institute for Health and care Excellence) – Wielka Brytania
- ESC/EAS (European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society)
- AACE (The American Association of Clinical Endocrinologists)

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.12.2017 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
PTL/KLRwP/PTK 2016 (Polska)	Rekomendacje dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych		
	Rekomendacje	Klasa rekomendacji	Poziom rekomendacji
	zaleca się stosowanie statyn w największych rekomendowanych lub tolerowanych dawkach, by osiągnąć cel terapeutyczny	I	A
	jeśli cel terapii nie został osiągnięty, należy rozważyć połączenie statyny z ezetymibem	IIa	B
	jeśli cel terapii nie został osiągnięty, można rozważyć połączenie statyny z żywicą jonowymienną*	IIb	C
	u pacjentów z nietolerancją statyn należy rozważyć stosowanie ezetym bu lub żywic jonowymiennych* albo ich połączeń*	IIa	C
	inhibitory PCSK9** można rozważyć u pacjentów z bardzo dużym i dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, z utrzymującymi się dużymi stężeniami LDL-C pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn, w połączeniu z ezetymibem, lub u pacjentów z nietolerancją statyn, w tym: <ul style="list-style-type: none"> – u pacjentów z FH i chorobą sercowo-naczyniową lub innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, wywiadem rodzinnym wczesnego występowania choroby sercowo-naczyniowej albo dużym stężeniem Lp(a) – u pacjentów z FH bez choroby sercowo-naczyniowej i z co najmniej 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, u których pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn, w połączeniu z ezetymibem, nie osiągnięto docelowych stężeń LDL-C – u pacjentów po incydencie sercowo-naczyniowym lub z cukrzycą, z powikłaniami i utrzymującym się poziomem LDL-C >160 mg/dl (4,2 mmol/l) pomimo optymalnego leczenia hipolipemizującego 	IIb	C
	leczenie statynami można rozważyć jako postępowanie pierwszego rzutu u chorych z grupy dużego ryzyka z hipertriglicerydemią w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego	IIb	B
można rozważyć dodanie fenofibratu do terapii statyną u pacjentów z grupy dużego i bardzo dużego ryzyka z utrzymującym się stężeniem TG >200 mg/dl (2,3 mmol/l) pomimo terapii statynami	IIb	C	
<p>* w Polsce niestosowane; ** ewolokumab i alirokumab</p> <p>Ponadto w rekomendacjach można znaleźć następujące informacje dotyczące heFH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W heFH stosuje się intensywne leczenie statynami – atorwastatyną (40–80 mg/d) lub rosuwastatyną (20–40 mg/d). <p>Jeśli docelowe stężenie LDL-C (<100 mg/dl [<2,6 mmol/l] lub <70 mg/dl [<1,8 mmol/l] u chorego z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową) nie zostanie osiągnięte, należy rozważyć dodanie ezetymibu, a jeśli nadal cel nie będzie osiągnięty lub w przypadku nietolerancji statyn, można wziąć pod uwagę dodanie inhibitorów PCSK9 (ewolokumabu lub alirokumabu).</p>			
NICE 2016 (Wielka Brytania)	<p>Alirokumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii ty ko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stężenie LDL jest przewlekłe powyżej normy (normy opisane w wytycznych) pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej terapii obniżającej lipidy (czyli pomimo osiągnięcia maksymalnej dawki lub gdy dalsze zwiększanie dawki jest niemożliwe ze względu na nietolerancję), 		

	<ul style="list-style-type: none"> Firma zaproponuje RSS.
ESC/EAS 2016 (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się, aby pacjentów z FH leczyć dużą dawką statyny, często w połączeniu z ezetymibem (I^a,C^b) Podczas leczenia należy rozważyć docelowe stężenie LDL-C < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) bądź < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) w przypadku występowania CVD. Jeżeli nie można osiągnąć tych celów, należy rozważyć maksymalne zmniejszenie stężenia LDL-C za pomocą odpowiednich kombinacji leków (II^a,C^b) Leczenie przeciwciałami przeciwko PCSK9 należy rozważyć u pacjentów z FH i CVD lub innymi czynnikami, które narażają ich na bardzo duże ryzyko CAD, takimi jak inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, obciążające wywiady rodzinne, duże stężenie Lp(a) lub nietolerancja statyn (II^a,C^b) <p>^a Klasa zaleceń ^b Poziom wiarygodności danych</p>
AACE 2017 (Stany Zjednoczone)	<p>Alirokumab został wymieniony w tabeli „główne klasy leków obniżających stężenie lipidów”. Skojarzenie statyn z inhibitorami wchłaniania cholesterolu, żywicami jonowymiennymi czy inhibitorami PCSK-9 powinny być rozważone, gdy oczekiwane stężenie lipidów nie może być osiągnięte samymi statynami. Te leki mogą być używane zamiast statyn w przypadku działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem statyn lub nietolerancji na tę grupę leków. Ponadto, jako typowa dawka początkowa zalecane jest 75 mg alirokumabu co 2 tygodnie, następnie 75 lub 150 mg co 2 tygodnie.</p>

PTL - Polskie Towarzystwo Lipidologiczne; **KLRwP** - Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce; **PTK** - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; **NICE** - National Institute for Health and Care Excellence; **ESC** - European Society of Cardiology; **EAS** - European Atherosclerosis Society; **AACE** - American Association of Clinical Endocrinologists

Wszystkie odnalezione rekomendacje wymieniają alirokumab jako opcję terapeutyczną przy obniżaniu stężenia lipidów u pacjentów. Jednak wszystkie podkreślają, że leczenie to powinno być rozważone, gdy oczekiwane stężenie lipidów nie może być osiągnięte samymi statynami. Rekomendacje PTL/KLRwP/PTK 2016, jako jedyne odnoszą się bezpośrednio do leczenia heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia. Otrzymało opinie od 1 stowarzyszenia oraz 3 ekspertów, z których opinie od 3 ekspertów nie zostały dopuszczone do dalszych prac decyzją Prezesa Agencji.

Tabela 8. Opinie otrzymane przez Agencję

Ekspert	Ireneusz Bencer, Prezes Zarządu Stowarzyszenia Pacjentów z Hiperlipidemią Rodzinną w Gdańsku
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy hipercholesterolemii rodzinnej z punktu widzenia chorego	<p>Z punktu widzenia chorego do najbardziej dotkliwych objawów hipercholesterolemii rodzinnej najczęściej dochodzi dopiero w późniejszym okresie życia człowieka i objawy te są niestety często efektem powikłań hipercholesterolemii rodzinnej, a sama choroba dopiero wtedy jest wykrywana przez lekarzy i podejmowane jest jej leczenie. Do najgorszych objawów hipercholesterolemii rodzinnej wynikających z powikłań choroby należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ryzyko przedwczesnego zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, - miażdżycy i udaru mózgu, - pomostowanie tętnic (by-passy), - angioplastyka tętnic wieńcowych (PCI) i stentowanie, - zabieg LDL-aferezy. <p>Te wszystkie objawy są bardzo poważnymi i ciężkimi skutkami choroby i wszystkie zagrażają życiu pacjentów. Dlatego hipercholesterolemia rodzinna powinna być wykrywana we wczesnym dzieciństwie i nie powinno doprowadzać się do ciężkich objawów choroby u pacjentów, a w krańcowych przypadkach do przedwczesnej śmiertelności chorych.</p> <p>Sama dieta, zdrowy styl życia w hipercholesterolemii rodzinnej nie wystarcza. Pomimo takiego właśnie trybu życia bez opracowanej terapii nasze poziomy cholesterolu (LDL) znacznie przekraczają normy, które są przyjęte dla zdrowego człowieka.</p> <p>Ta choroba dotyka całe rodziny i tylko wiedza, skuteczna terapia i dostęp do najnowszych leków umożliwiają w miarę normalne życie pacjentów.</p>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<p>Nie wszyscy pacjenci pozytywnie i skutecznie reagują na obecnie dostępne opcje terapeutyczne i to jest największy problem bo dla nich obecnie nie ma alternatywy terapeutycznej.</p> <p>Wielu pacjentów stosujących statyny jest dotkniętych bardzo nieprzyjemnymi dla pacjenta objawami grypopodobnymi oraz bardzo dokuczliwymi bólami mięśni (włącznie z zapaleniem mięśni).</p> <p>Bardzo często przyswajalne (bez skutków ubocznych) dawki statyn nie pomagają skutecznie w zmniejszeniu do odpowiedniego poziomu cholesterolu LDL.</p> <p>Alternatywą dla takich pacjentów jest LDL-afereza (lub inhibitory PCSK-9), która jest bardzo uciążliwym zbiegiem, wykonywanym w zaledwie paru ośrodkach w Polsce. Z posiadanych informacji od jednej z naszych podopiecznych wiemy, że musiała dojeżdżać na zabiegi do Gdańska aż ze Śląska co przy prowadzeniu domu i posiadaniu dzieci oraz aktywnym życiu zawodowym jest niewykonalne w dłuższym okresie czasu.</p> <p>Wielu pacjentów musi mieć wykonywane operacyjnie tzw. „przetoki” w celu umożliwienia wykonywania zabiegu. To wszystko jest bardzo uciążliwe również stanowi zagrożenie dla życia i bardzo destabilizuje życie codzienne pacjentów, a zwłaszcza zawodowe, często prowadząc do konieczności rezygnacji pacjentów z wykonywania tej formy leczenia (chyba, że jest to niezbędne dla ratowania życia).</p>

Ekspert	Ireneusz Bencer, Prezes Zarządu Stowarzyszenia Pacjentów z Hiperlipidemią Rodzinną w Gdańsku
<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</p>	<p>Teoretycznie każde rozwiązanie ale już wprowadzone w życie, jako procedura zaakceptowana przez decydentów - bo czy na dzisiaj jakieś konkretne procedury są i istnieją?</p> <p>Sytuację pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną mógłby poprawić lepszy system weryfikacji chorych, gdyż tylko chory świadomy swojej choroby może być poddany leczeniu i uniknąć bardzo niebezpiecznych dla zdrowia i życia konsekwencji, o których pisałem wcześniej. Dlatego też jako Stowarzyszenie zwracaliśmy się do Konsultanta Krajowego i Prezesa PTK z prośbą o dystrybucję naszych materiałów informacyjno-edukacyjnych do kardiologów i skierowanie do nich prośby o dalszą diagnostykę chorych, którzy do nich trafiają.</p> <p>Dla pacjentów ważne również jest aby niezależnie od miejsca zamieszkania mieli taki sam dostęp do specjalistów, czyli żeby było więcej takich miejsc i poradni jak w Gdańsku, gdzie pacjent z hipercholesterolemią rodzinną otrzymuje kompleksowe leczenie.</p> <p>Ostatnią rzeczą, ale z naszego punktu widzenia najważniejszą, jest utworzenie dedykowanego nam programu lekowego umożliwiającego skuteczne leczenie inhibitorami PCSK-9, dla tych chorych którzy nie odpowiadają na leczenie dostępnymi obecnie terapiami i z innych podanych przyczyn powinni być objęci wspomnianym programem.</p>
<p>Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii</p>	<p>Wprowadzenie nowej technologii doprowadzi do znacznego obniżenia poziomu cholesterolu LDL, co przełoży się na zminimalizowanie ryzyka śmierci z powodu chorób sercowo-naczyniowych, polepszenie warunków życia chorych i zmniejszenie ciężkich i niebezpiecznych powikłań.</p> <p>Jest to dla nas najważniejszy cel aby żyć bez obawy o nasze życie, jest to choroba, która nie boli, w związku z tym nie mamy żadnych ostrzeżeń, że coś bardzo złego się dzieje aby móc w porę zareagować, dlatego leczenie: dostępne, skuteczne i osiągalne finansowo jest dla nas tak ważne bo objawy nas i naszych bliskich wcześniej nie zaalarmują.</p>
<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</p>	<p>Problem z punktu widzenia pacjentów związany jest z brakiem ośrodków wyspecjalizowanych w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej, aczkolwiek widzimy, że na przestrzeni lat zaczyna się to zmieniać i prócz Gdańska, ośrodki takie jak: Łódź, Warszawa, Kraków również prowadzą pacjentów z tą chorobą.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

W Polsce w terapii pacjentów z heFH refundacją ze środków publicznych objęte są obecnie następujące leki:

- statyny (atorwastatyna, rosuwastatyna, simwastatyna oraz lowastatyna) m.in. we wskazaniu: hipercholesterolemia oraz zapobieganie CVD,
- fibraty (ciprofibrat, fenofibrat) we wskazaniu: ciężka hipercholesterolemia, w przypadku nietolerancji statyn lub w przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia CVD i niewystarczającej kontroli parametrów lipidowych,
- ezetymib we wskazaniu: hipercholesterolemia ze stężeniem LDL-C powyżej 130 mg/dl, utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej.

Wymienione powyżej leki dostępne są w sprzedaży aptecznej. W Polsce ze środków publicznych finansowane są także zabiegi LDL-aferezy, które wykonywane są w ramach leczenia szpitalnego (katalog świadczeń odrębnych, świadczenie *Hospitalizacja związana z LDL-aferezą*). Obecnie zabiegi te wykonywane są w trzech ośrodkach w Polsce. Zgodnie z danymi NFZ w 2015 roku wykonanych zostało 285 zabiegów LDL-aferezy u 16 pacjentów.

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyki JGP - Hospitalizacja związana z LDL-aferezą 2015.
<https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=pt-FDNnyuQg%3d>

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskowana terapia, stanowiąca przedmiot wniosku refundacyjnego, polega na intensyfikacji dotychczasowego leczenia hipolipemizującego poprzez dołączenie ALI w dawce 150 mg Q2W do aktualnie przyjmowanej terapii zarówno u pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie, jak i u chorych korzystających również z LDL-aferezy. Tym samym ALI nie będzie zastępował dotychczasowego leczenia.

Alirokumab stanowi więc klasyczną terapię dodaną.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Placebo (PLC) jako interwencja dodana do terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn w połączeniu z ezetymibem	<ul style="list-style-type: none"> „W warunkach polskich przeważająca większość pacjentów z heFH i wysokim stężeniem LDL-C, u których doszło do wyczerpania dostępnych metod farmakoterapii, nie ma możliwości dalszej intensyfikacji leczenia. Dlatego też jedyną opcją dalszej terapii w tej grupie pacjentów jest kontynuacja dotychczasowego postępowania medycznego, która polega najczęściej na dalszym przyjmowaniu statyn i ezetymibu, pomimo ich suboptymalnej skuteczności”. 	Wybór zasadny.
Placebo (PLC) jako interwencja dodana do terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem LDL-aferezy w skojarzeniu z farmakoterapią	<ul style="list-style-type: none"> „LDL-afereza, jako jedyna finansowana opcja terapii u osób z heFH i wysokimi stężeniami LDL-C po niepowodzeniu farmakoterapii, stosowana jest jedynie u nielicznych pacjentów w Polsce, przez co jej rzeczywistą dostępność w tej grupie chorych należy uznać za znikomą.” 	Wybór zasadny.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez Agencję. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z pewną diagnozą heFH, tj. >8 pkt. w skali Dutch Lipid Clinic Network.</p> <p>Kwalifikacja do zabiegów LDL-aferezy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stężenie LDL-C ≥ 300 mg/dl (7,7 mmol/dl) lub LDL-C ≥ 200 mg/dl (5,2 mmol/dl) u chorych z udokumentowaną chorobą wieńcową pomimo stosowania diety i: ▪ intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach, tj.: atorwastatyną 80 mg, lub rosuwastatyną 40 mg, a następnie atorwastatyną 40-80 mg, lub rosuwastatyną 20-40 mg w skojarzeniu z ezetymibem 10 mg; stosowanego łącznie przez 6 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc, lub ▪ intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem 10 mg, stosowanego przez łącznie 6 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc; <p>lub spełnienie w/w kryteriów w chwili rozpoczęcia leczenia LDL-aferezą (dotyczy pacjentów już leczonych).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci: <ul style="list-style-type: none"> • z hiperlipidemią o etiologii innej niż heFH, • z wyjściowym stężeniem LDL-cholesterolu ≤ 160 mg/dl, ▪ Badania na populacji mieszanej, w których nie przedstawiono wyników dla podgrupy chorych z wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 160 mg/dl. 	–
Interwencja	<p>Alirokumab 150 mg podawany w dawce podskórnej co 2 tygodnie, jako leczenie dodane do skojarzonej terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn w połączeniu z ezetymibem.</p>	–	ChPL zaleca rozpoczęcie terapii od dawki 75 mg (ale w mniej obciążonej populacji pacjentów). W populacji docelowej stosującej LDL-aferezę, alirokumab jest dodany również do tej terapii.
Komparatory	<p>Placebo jako interwencja dodana do terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • statyn w połączeniu z ezetymibem, lub • LDL-aferezy w skojarzeniu z farmakoterapią. 	–	–
Punkty końcowe	<p>Analiza skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia LDL-C (zmiana % lub bezwzględna) • % pacjentów osiągający stężenie docelowe LDL-C (w tym z uwzględnieniem indywidualnego ryzyka sercowo-naczyniowego) • % pacjentów osiągający bardzo niskie stężenie LDL-C (<25 mg/dl w dwóch kolejnych pomiarach) • zmiana stężenia pozostałych parametrów lipidowych: ApoB, nie-HDL-C, HDL-C, TC, trójglicerydy na czczo, Lp(a), Apo A1 	–	Wszystkie punkty końcowe to surowe, brak punktów twardych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> zmiana postępowania terapeutycznego (ograniczenie liczby zabiegów LDL-aferezy, ograniczenie dawkowania statyn) jakość życia <p>Analiza bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> AE ogółem SAE ogółem przerwanie terapii najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (AE, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów) AE specjalnego zainteresowania (MACE, MACE z rewaskularyzacją, reakcje alergiczne, reakcje w miejscu podania, zaburzenia neurologiczne i neuropoznawcze, okulistyczne, świeża lub pogorszenie T2DM, nieprawidłowości laboratoryjne w pracy wątroby, ból mięśni) zgony (z rozróżnieniem na zgony CVD i niezwiązane) 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia, badania przeprowadzone w schemacie grup równoległych. <p>Do analizy włączone zostaną także przeglądy systematyczne literatury dotyczące ocenianej interwencji opublikowane w postaci pełnych tekstów lub doniesień konferencyjnych oraz badania przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo ALI w codziennej praktyce klinicznej (dane typu real world data, RWD) opublikowane w postaci pełnych tekstów.</p>	–	–
Inne kryteria	<p>Pozostałe kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> badania opublikowane w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim, badania na populacji mieszanej pod względem etiologii hiperlipemii, w których przeprowadzono analizę w warstwach ze względu na jednostkę chorobową, badania na populacji mieszanej pod względem wyjściowego stężenia LDL-C, w których przeprowadzono analizę w warstwach ze względu na parametry lipidowe, badania opublikowane w postaci pełnych tekstów (oraz publikacje stanowiące ich uzupełnienie, w tym raporty z badań klinicznych), badania przeprowadzone u ludzi. 	–	–

T2DM – cukrzyca typu 2

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania następujących stron:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejstry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowej CRD,
- stron internetowych towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką chorób sercowo-naczyniowych (AHA, Heart UK, ACC, Circulation),
- stron wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, NICE, G-BA).

Jako datę wyszukiwania podano 19.10.2016 r., a następnie przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące dnia 29.05.2017 r..

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badania.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe badanie ODYSSEY KT („A randomized trial evaluating the efficacy and safety of alirocumab in South Korea and Taiwan”, Kwang Kon Koh 2017). Jednak ze względu na pochodzenie populacji włączonej do badania nie zostało ono włączone do analizy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca zidentyfikował:

- 4 badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, porównujące ALI względem PLC w populacji pacjentów leczonych wyłącznie farmakologiczną terapią hipolipemizującą opartą na statynach:

- ODYSSEY FHI,
- ODYSSEY FHII,
- ODYSSEY HIGH FH,
- ODYSSEY LONG TERM

- 1 badanie porównujące ALI względem PLC u pacjentów leczonych LDL-aferezą - ODYSSEY ESCAPE.

Jako główne badania wnioskodawca oraz analitycy Agencji wybrali badania ODYSSEY HIGH FH oraz ODYSSEY ESCAPE. Pozostałe badania znacznie odbiegały od założeń programu lekowego.

Leczenie farmakologiczne

Wszystkie zidentyfikowane prace opisano jako wielośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie randomizowane próby kliniczne III fazy.

W 3 badaniach projektu klinicznego ODYSSEY (HIGH FH, FHI, FHII) populację docelową stanowili pacjenci ze zdiagnozowaną heFH, u których stosowanie statyn w wysokich dawkach w połączeniu z innymi lekami hipolipemizującymi nie przyniosło oczekiwanego efektu terapeutycznego. W badaniach FHI oraz FHII rekrutowano pacjentów, u których stężenie **LDL-C \geq 70–100 mg/dl**, w zależności od indywidualnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Z kolei w badaniu HIGH FH kryteria włączenia ograniczały populację do pacjentów z wysokim stopniem niewyrównania hipercholesterolemii, u których stężenie **LDL-C \geq 160 mg/dl**. Do badania ODYSSEY LONG TERM rekrutowano natomiast populację mieszaną pod względem etiologii hipercholesterolemii, obejmującą pacjentów z wysokim ryzykiem CVD (potwierdzona heFH; inne postaci hipercholesterolemii z współistniejącą chorobą niedokrwienną serca lub określonymi czynnikami ryzyka), leczonych statynami. W badaniu tym około **18%** pacjentów stanowili chorzy ze zdiagnozowaną heFH.

W badaniach FHI, FHII oraz LONG TERM przeprowadzono analizę warstwową prezentującą efekty kliniczne dla subpopulacji pacjentów z heFH i stężeniem LDL-C \geq 160 mg/dl (faktyczne średnie wyjściowe stężenie LDL-C we włączonych grupach utrzymywało się na poziomie \geq 200 mg/dl). Wszyscy pacjenci włączeni do odnalezionych badań leczenia byli statynami, z czego maksymalną dawkę leków (atorwastatyna 40-80 mg; rosuwastatyna 20–40 mg; simwastatyna 80 mg) otrzymywało od 71-92% pacjentów z badań HIGH FH, FHI i FHII oraz 47% chorych badania LONG TERM, przeprowadzonego w populacji mieszanej. Z kolei terapię ezetymibem prowadzono u 19-67% pacjentów z badań HIGH FH, FHI i FHII oraz 15% chorych badania LONG TERM.

Wszystkie badania stanowiły dwuramienne próby kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych, do których włączano łącznie od 107 do 2341 pacjentów przydzielanych następnie w sposób losowy w stosunku 2:1 odpowiednio do grupy ALI oraz PLC. We wszystkich pracach pacjenci kontynuowali dotychczasowe terapie LLT, po włączeniu technologii ocenianej. ALI w badaniach ODYSSEY: HIGH FH i LONG TERM podawany był w dawce 150 mg Q2W w postaci iniekcji podskórnych. W badaniach ODYSSEY: FHI i FHII podawanie leku rozpoczęto od dawki 75 mg Q2W, którą zwiększano po 12 tygodniach do 150 mg Q2W u pacjentów, u których po 8 tygodniach leczenia nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C określonego wcześniej na podstawie ich poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego. Okres interwencji we wszystkich badaniach wynosił 78 tyg., przy czym dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano do 86 tyg.

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie B 1.1. w AKL wnioskodawcy.

Leczenie LDL-afereza

Odnaleziono jedno badanie kliniczne porównujące ALI względem PLC u pacjentów leczonych LDL-aferezą (ODYSSEY ESCAPE).

Badanie ODYSSEY ESCAPE to wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne fazy III prowadzone w schemacie grup równoległych, z podwójnym zaślepieniem.

Populację docelową badania stanowili pacjenci ze zdiagnozowaną heFH aktualnie leczeni LDL-aferezą w skojarzeniu z farmakologiczną terapią LLT, złożoną m.in. ze statyn (52% pacjentów) w standardowych lub wysokich dawkach i/lub inną terapią LLT.

W pracy ODYSSEY ESCAPE charakterystyka wyjściowa pacjentów zakwalifikowanych do badania odpowiadała praktyce klinicznej krajów, w których badanie to przeprowadzono (USA i Niemcy), stąd obserwowane były różnice pomiędzy pacjentami z danych regionów i chorzy zrekrutowani do badania w ośrodkach amerykańskich (52% badanych) stanowili populację bardziej obciążoną (średni poziom LDL-C w tej grupie: 215,7 mg/dl).

Badanie zostało przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Do badania zrandomizowano 62 pacjentów w stosunku 2:1 (41 w ramieniu ALI vs 21 w ramieniu PLC), ze stratyfikacją ze względu na wyjściową częstość wykonywanych zabiegów LDL-aferezy oraz stężenie Lp(a).

ALI podawany był w dawce 150 mg Q2W w postaci iniekcji podskórnych, a okres interwencji wynosił 18 tyg. Przez cały okres trwania badania pacjenci kontynuowali dotychczasową terapię farmakologiczną a w pierwszym okresie (tj. do 6 tyg.) wszyscy byli dodatkowo poddawani regularnym zabiegom LDL-aferezy (w odstępach jedno- lub dwutygodniowych, zgodnie z harmonogramem pacjenta sprzed badania). Począwszy od 7. tyg. badania, lekarz mógł zdecydować o odstąpieniu od przeprowadzenia zabiegu LDL-aferezy, jeśli redukcja stężenia LDL-C względem początku badania mierzona przed planowanym zabiegiem wynosiła $\geq 30\%$.

Praca została zaprojektowana w celu wykazania przewagi ALI nad PLC (superiority), jako interwencji dodanej do dotychczasowego postępowania, w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego, zdefiniowanego jako redukcja częstości wykonywania LDL-aferezy w stosunku do liczby planowanych zabiegów.

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie B. 1. 2. AKL wnioskodawcy.

Natomiast w tabeli poniżej zestawiono różnice pomiędzy badaniami włączonymi do analizy przez wnioskodawcę a wnioskowanym programem lekowym.

Tabela 11. Porównanie różnic pomiędzy badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę wraz z zaznaczonymi odchyleniami od założeń programu lekowego.

Badanie	Dawka 75 vs 150	Pacjenci z heFH	Wcześniejsze leczenie - EZE (w ramieniu ALI)	Kryteria włączenia do badań	dodatkowe
Leczenie farmakologiczne					
ODYSSEY FHI	75/150	100%	56%	LDL-C ≥ 70 mg/dl lub 100 mg/dl (zależnie od ryzyka CV)	błędne ITT
ODYSSEY FHII	75/150	100%	67%	LDL-C ≥ 70 mg/dl lub 100 mg/dl (zależnie od ryzyka CV)	błędne ITT
ODYSSEY HIGH FH	150	100%	19%	LDL-C ≥ 160 mg/dl	1) 20 pacjentów zostało wyłączonych z badania ze względu na ciężkie naruszenie dobrych praktyk; 2) błędne ITT
ODYSSEY LONG TERM	150	18%	14%	LDL-C ≥ 70 mg/dl	1) Brak wyników dla subpopulacji heFH; 2) błędne ITT; 3) najprawdopodobniej żaden z pacjentów nie spełnia warunków programu lekowego bo mediana LDL-C wynosi 122,7 \pm 42,6
LDL-afereza					
ODYSSEY ESCAPE	150	100%	bd	Stężenie LDL-C niepodane, jednak bazując na medianie podanej w opisie populacji, 30/62 pacjentów na pewno nie spełniało kryteriów programu. Pozostałe 32 pacjentów miało medianę LDL-C: 215,7 \pm 50,2 (populacja amerykańska)	Krótkie badanie, tylko 18 tyg.

Należy zauważyć, że:

- wnioskowaną dawką produktu leczniczego jest 150 mg, jednak pacjenci w badaniu ODYSSEY FH I i FH II przyjmowali dawkę 75 mg przez pierwsze 12 tygodni i dopiero później tylko u części z nich dawka została podniesiona do 150 mg;
- Wg programu lekowego pacjenci powinni być uprzednio leczeni ezetymibem, ale warunku tego nie spełniają włączone badania, a w przypadku podstawowego badania ODYSSEY HIGH FH populacja przyjmująca uprzednio ezetymib w ramieniu interwencji to ledwie 19%. Jeszcze niższy jest ten odsetek (14%) w badaniu ODYSSEY LONG TERM, a wyższy tylko w badaniach ODYSSEY FHI (56%) i ODYSSEY FHII (67%). Dla badania ODYSSEY ESCAPE, gdzie pacjenci poddawani byli LDL-aferezie, brak szczegółowych danych (ezetymib nie jest wymieniany wprost, natomiast w ramieniu interwencji 75,6% pacjentów przyjmowało leki z grupy inhibitorów wchłaniania cholesterolu do których należy ezetymib); z kolei w tym badaniu znaczny odsetek pacjentów wykazał nietolerancję statyn;
- Tylko 18% populacji badania ODYSSEY LONG TERM cierpiało na heterozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną.

Wnioskodawca, ograniczając populację wnioskowanego programu lekowego, kierował się Stanowiskiem Rady Przejrzystości nr 114/2017 z 8 maja 2017 r. (patrz rozdział 3.1.1.3).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do oceny zasadności refundacji alirokumabu we wnioskowanym wskazaniu analitycy zakwalifikowali jako główne dwa badania: ODYSSEY HIGH FH będące wieloośrodkowym badaniem RCT, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo ALI w leczeniu pacjentów z heFH, u których mimo intensywnej terapii hipolipemizującej stężenie LDL-C wynosi ≥ 160 mg/dl oraz ODYSSEY ESCAPE - wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy, oceniające wpływ ALI na częstość wykonywania LDL-aferezy u pacjentów z heFH. Badania te zostały szczegółowo omówione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Leczenie farmakologiczne			
ODYSSEY HIGH FH <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi	Wieloośrodkowe (33 ośrodki na terenie Ameryki Północnej, Europy, Afryki Południowej), randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ALI w leczeniu pacjentów z heFH, u których mimo intensywnej terapii hipolipemizującej stężenie LDL-C wynosi ≥ 160 mg/dl Randomizacja: centralna w stosunku 2:1, ze stratyfikacją (zawał serca i/lub udar mózgu w wywiadzie; intensywność leczenia statynami) Interwencje: - ALI 150 mg / 1ml Q2W (72 pacjentów), - PLC 1ml Q2W (35 pacjentów) Czas obserwacji: 3 tyg. (screening) + 78 tyg. (RCT) + 8 tyg. (follow up) ^a Typ hipotezy: superiority	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona heFH (genotypowanie lub w oparciu o kryteria The Dutch Lipid Clinic Network lub Simon Broome Register) Stężenie LDL-C ≥ 160 mg/dl na etapie skringingu (choroba niekontrolowana) Leczenie maksymalną tolerowaną dawką statyn (tj. rosuwastatyna w dawce 20 lub 40 mg/dziennie; atorwastatyna w dawce 40 lub 80 mg/dziennie, simwastatyna w dawce 80 mg/dziennie) - pacjenci, którzy nie mogą stosować zarejestrowanych dawek maksymalnych powinni być leczeni statynami w dawce maksymalnej indywidualnie ustalonej przez lekarza prowadzącego <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie nieustabilizowaną dawką leków obniżających poziom lipidów (w tym statynami) przez min. 4 tygodnie i/lub fenof bratem przez min. 6 tygodni przed wizytą skringingową lub w okresie od skringingu do randomizacji Leczenie statyną inną niż simwastatyna, atorwastatyna, rosuwastatyna Przyjmowanie leków w dawkach wyższych niż: <ul style="list-style-type: none"> atorwastatyna – 80 mg/dzień, rosuwastatyna – 40 mg/dzień, simwastatyna – 40 mg/dzień (za wyjątkiem pacjentów leczonych dawką 80 mg/dzień przez ponad rok) Leczenie fibratami innymi niż fenof brat, w okresie 6 tyg. etapu skringingowego Poziom trójglicerydów na czczo >400 mg/dl ($>4,52$ mmol/l) na etapie skringingu Homozygotyczna forma FH w wywiadzie 	I-rzędowy PK: Zmiana % stężenia LDL-C ^a Pozostałe PK: zmiana bezwzględna stężenia LDL-C, zmiana % stężenia ApoB, zmiana % stężenia cholesterolu nie-HDL-C, zmiana % stężenia całkowitego cholesterolu, zmiana % stężenia Lp(a), zmiana % stężenia HDL-C, zmiana % stężenia trójglicerydów na czczo, zmiana % stężenia Apo A1, odsetek pts z bardzo wysokim ryzykiem CVD osiagających poziom LDL-C <70 mg/dl lub pts z wysokim ryzykiem CVD osiagających poziom LDL-C <100 mg/dl, odsetek pts osiagających poziom LDL-C <70 md/dl i/lub $\geq 50\%$ redukcję stężenia LDL-C, AE (w tym AE szczególnego zainteresowania), oznaczenia biochemiczne, rozwój przeciwciał przeciwko ALI.
LDL-afereza			
ODYSSEY ESCAPE <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy, oceniające wpływ ALI na częstość wykonywania LDL-aferezy u pacjentów z heFH	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat Potwierdzona heFH (genotypowanie lub w oparciu o kryteria The Dutch Lipid Clinic Network lub Simon Broome Register) 	I-rzędowy PK: Wskaźnik częstości wykonywania aferezy standaryzowany w stosunku do

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Randomizacja: centralna w stosunku 2:1, metodą permutowanych bloków, ze stratyfikacją (częstość aferezy oraz stężenie Lp(a))</p> <p>Interwencje: - ALI 150 mg /1 ml Q2W (41 pacjentów) - PLC 1 ml Q2W (21 pacjentów)</p> <p>Czas obserwacji: 2 tyg (screening) + 18 tyg (RCT) + 8 tyg (follow up)^a</p> <p>Typ hipotezy: superiority</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci leczeni metodą aferezy QW przez min 4 tyg. przed wizytą skringingową lub Q2W przez min. 8 tyg. przed wizytą skringingową • Terapia LLT, dieta i aktywność fizyczna na stabilnym poziomie od 8 tyg. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HoFH • Częstość LDL- aferezy inna niż QW/Q2W • Stosowanie nutraceutyków lub leków OTC wpływających na poziom lipidów w dawce/ilości niestabilizowanej na 8 tyg. przed wizytą skringingową • Choroba endokrynną wpływająca na profil lipidowy w wywiadzie • Stosowanie terapii tarczyczo-zastępczej (chyba, że dawka tyroksyny była stała od 12 tyg. i przed skringingiem oraz poziom TSH jest w normie) • Operacja bariatryczna w wywiadzie (na 12 msc. przed skringingiem) • Wahania wagi (>5 kg) w ciągu 2 msc. przed skringingiem • Nowozdiagnozowana (w ciągu 3 msc. przed wizytą randomizacyjną) T2DM lub źle kontrolowana T2DM (HbA1c>9%) • Stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych (chyba, że stosowane jako terapia zastępcza w chorobach przysadki/nadnerczy w stałej dawce przez min 6 tygodni przed randomizacją) • Stosowanie terapii estrogenem/testosteronem (chyba, że dawkowanie jest stałe od ostatnich 6 tygodni przed wizytą skringingową) • SBP>160 mmHG lub rozkurczowe ciśnienie >100 mmHg na etapie skringingu bądź randomizacji • Zawał serca, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji, bypass tętnicy wieńcowej, skóra interwencja wieńcowa (PCI), niekontrolowana arytmia, udar, przemijający atak niedokrwienności, rewaskularyzacja tętnicy szyjnej, procedura wewnątrznaczyniowa, choroba naczyń obwodowych wymagająca chirurgicznej interwencji, chirurgia tętnic szyjnych lub stenty w ciągu 3 msc. do wizyty skringingowej • Niewydolność serca (NYHA III lub IV) w wywiadzie na 12 msc. przed randomizacją • Wylew krwotoczny w wywiadzie • Nowotwór w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat (za wyjątkiem odpowiednio leczonych nowotworów skóry podstawowokomórkowych, płaskonabłonkowych lub szyjki macicy in situ) • HIV • Stosowanie innych leków eksperymentalnych (w okresie 1 msc. lub 5 czasów półtrwania leku) • Leczenie ALI lub jakimkolwiek innym inhibitorem PCSK9 • Wyniki oznaczeń biochemicznych na etapie skringingu, stwierdzające infekcję HBV i/lub HCV, ciężce, poziom trójglicerydów >400mg/dl, eGFR<30ml/min/1,73m², ALT/AST>3xULN, CPK>3xULN, TSH<LLN 	<p>liczby planowanych zabiegów (7-18 tydzień leczenia)</p> <p>Pozostałe PK: zmiana % stężenia LDL-C^b, wskaźnik częstości wykonywania aferezy standaryzowany w stosunku do liczby planowanych zabiegów (15-18 tydzień leczenia), zmiana % stężenia ApoB, zmiana % stężenia cholesterolu nie-HDL, zmiana % stężenia całkowitego cholesterolu, zmiana % stężenia Apo A1, zmiana % stężenia trójglicerydów, odsetek pts z ≥30% redukcją stężenia LDL-C, odsetek pts. z ≥50% redukcją poziomu LDL-C; zmiana WB-Q22, AEs.</p>

^a Follow up 8 tyg. nie dotyczy pacjentów, którzy zdecydowali się kontynuować leczenie w ramach fazy rozszerzonej badania

^b Stężenie LDL-C w badaniu zostało wyliczone w centralnym laboratorium z formuły Friedewalda oraz oznaczone metodą bezpośrednią β-quantification na baseline; u pacjentów ze stężeniem >400 mg/dl LDL-C oznaczono metodą bezpośrednią β-quantification; w analizie post-hoc stężenie LDL-C oszacowano natomiast korzystając z metody Kroon^a

pts – pacjenci, **SBP** – skurczowe ciśnienie krwi

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli powyżej badań znajduje się w AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. Zidentyfikowane badania oceniające ALI przeprowadzone zostały w populacji szerszej niż wnioskowana i umożliwiały włączenie również chorych z niższymi wartościami stężenia LDL-C, niż zdefiniowane w ramach kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego. W związku z brakiem dostępności dowodów odpowiadających w sposób ścisły populacji docelowej analiza skuteczności została przeprowadzona wyłącznie w oparciu o dane dla populacji najbardziej zbliżonej do populacji docelowej pod względem wyjściowego stężenia LDL-C. Takie postępowanie wydaje się uprawnione, gdyż w odnalezionych badaniach w populacji chorych z heFH nie wykazano interakcji pomiędzy wyjściowym stężeniem LDL-C, a wynikami dla kluczowego w ocenie skuteczności punktu końcowego – procentowej redukcji stężenia LDL-C. Dodatkowo, analiza danych z badań ODYSSEY LONG TERM oraz FHI i FHII dla subpopulacji pacjentów z heFH oraz faktycznym średnim wyjściowym poziomem LDL-C >200 mg/dl wskazuje, iż uzyskana procentowa redukcja poziomu LDL-C jest porównywalna pomiędzy badaniami, co potwierdza stałość efektu alirokumabu.
2. W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano również badania (ODYSSEY FHI oraz FHII) u chorych z heFH, w których pacjenci rozpoczynali przyjmowanie ocenianej interwencji od dawki niższej niż wnioskowana (75 mg Q2W). Po 12 tygodniach leczenia dopuszczana była eskalacja dawki do poziomu 150 mg Q2W w przypadku utrzymującego się stale zbyt wysokiego stężenia LDL-C. Włączenie obu badań do analizy klinicznej uznano za uprawnione, gdyż przyjmowanie niższej dawki leku przez część populacji badanej w dłuższym horyzoncie leczenia stanowi podejście konserwatywne, faworyzujące grupę referencyjną w ocenie skuteczności leczenia. Co więcej, zwiększenie dawki dotyczyło aż 71% pacjentów z badania FHI i 80% pacjentów z badania FHII, u których realne wyjściowe stężenie LDL-C wynosiło >200 mg/dl.
3. Pomimo, iż we wszystkich badaniach dotyczących farmakoterapii znaczący odsetek badanych otrzymywał uprzednio leczenie z wykorzystaniem maksymalnej dawki statyn w skojarzeniu z EZE, u części chorych nie stosowano EZE lub zamiast niego podawano inne leki hipolipemizujące. Wnioskowanie w oparciu o wyniki uzyskane w populacji mieszanej pod względem stosowanego leczenia wydaje się jednak uprawnione, gdyż analiza w warstwach wyodrębnionych ze względu na przyjmowanie EZE na początku badania, wskazuje na brak zależności pomiędzy obserwowanym efektem a stosowanym leczeniem podstawowym. Co więcej, jest to podejście konserwatywne, gdyż potencjalnie zaniżony zostaje efekt interwencji względem spodziewanego wyniku w populacji docelowej zaproponowanej w programie lekowym.
4. Dane odnoszące się do populacji pacjentów z heFH i wysokim stężeniem LDL-C ≥ 160 mg/dl pochodzą z jednego badania RCT (ODYSSEY HIGH), prowadzonego na stosunkowo niewielkiej liczbie próbie (107 pacjentów) oraz analiz warstwowych przeprowadzonych w ramach 3 innych prac rekrutujących szerszą populację chorych, co ogranicza wiarygodność uzyskanych oszacowań dotyczących skuteczności interwencji badanej oraz wyników przeprowadzonej kumulacji ilościowej. Zabieg ten miał jednak na celu przedstawienie w ramach niniejszej analizy danych odnoszących się do możliwie najbardziej zbliżonej do wnioskowanej populacji pacjentów. Ponadto, analizę procentowej redukcji stężenia LDL-C, przeprowadzono w populacji chorych, u których faktyczne średnie stężenie LDL-C wynosiło ≥ 198 mg/dl, co bliskie jest progom zaproponowany w projekcie programu lekowego.
5. W badaniu ODYSSEY HIGH FH w 3 ośrodkach raportowano nieprzestrzeganie zasad GCP. Nieprawidłowości związane były z brakiem kontroli nad wydawaniem leku, co skutkowało tym, iż prawdopodobnie u kilku pacjentów przydzielonych losowo do leczenia ALI, lek nigdy nie został podany. W badaniu zdecydowano się jednak zaprezentować kilka wariantów analiz dla I-rzędowego punktu końcowego wraz z analizami wrażliwości oraz szczegółowym omówieniem wykorzystanych metod do imputacji brakujących danych, które wskazują spójny kierunek wnioskowania. W niniejszej analizie zdecydowano się wykorzystać wynik uzyskany dla całej populacji MITT, z uwzględnieniem pacjentów, u których leczenie prawdopodobnie się nie zaczęło, zachowując tym samym podejście konserwatywne analizy.
6. W badaniu ODYSSEY ESCAPE nie podano charakterystyki wyjściowej pacjentów sprzed włączenia zabiegów LDL-aferezy, zaś wartości na początku badania odbiegają od tych zaproponowanych w programie lekowym. Należy jednak zauważyć, iż charakterystyka wyjściowa pacjentów zakwalifikowanych do badania odpowiada praktyce klinicznej krajów, w których badanie to przeprowadzono a charakterystyka populacji amerykańskiej (stanowiącej 52% populacji badanej) jest zbliżona do populacji docelowej z proponowanego programu lekowego, w związku z tym wydaje się być zasadne wnioskowanie na podstawie tego właśnie badania.
7. W pracy ODYSSEY ESCAPE część pacjentów nie przyjmowała statyn na początku badania, uznano jednak, iż włączenie tego badania do dalszej analizy jest uprawnione. Przeprowadzona analiza w warstwach

wyodrębnionych ze względu na terapię tła w odniesieniu do standaryzowanego współczynnika aferezy między 7 a 18 tyg. badania nie wykazała na istnienie zależności pomiędzy tymi zmiennymi, choć numerycznie większy efekt obserwowano wśród pacjentów stosujących zarówno LDL-aferezę jak i terapię statynami. W związku z powyższym analizę w grupie mieszanej pod względem przyjmowanego leczenia, przedstawioną w niniejszej analizie, można uznać za konserwatywną, zaniżającą efektywność ocenianej interwencji.

8. Badanie ODYSSEY ESCAPE przeprowadzono w krótkim horyzoncie czasowym (18 tyg.). Należy jednak zwrócić uwagę, iż pozostałe dowody naukowe wskazują, iż efekt uzyskany przez pacjentów leczonych ALI w ciągu pierwszych 12 tyg. leczenia jest stabilny i utrzymuje się w dłuższym horyzoncie czasowym.
9. Większość odnalezionych badań zaprojektowana została do wykazania przewagi ALI nad placebo w odniesieniu do procentowej (%) redukcji stężenia LDL-C. Pomimo, iż tak zdefiniowany punkt końcowy nie odzwierciedla w sposób bezpośredni korzyści klinicznej dla pacjenta, posiada on udowodniony związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi, w tym zdarzeniami CV, a także jest powszechnie wykorzystywany w rutynowej praktyce klinicznej do oceny efektów terapii hipolipemizującej.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wszystkie punkty końcowe badań włączonych do analizy są surogatami, brak twardych punktów końcowych. Wnioskodawca przedstawił literaturę dowodzącą korelacji pomiędzy stężeniem LDL-C a ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.
- Populacja pacjentów w uwzględnionych badaniach jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. W grupie pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie, wnioskodawca skupił się na wynikach badania HIGH FH, w którym kryteria włączenia ograniczały populację do pacjentów z wysokim stopniem niewyrównania hipercholesterolemii, tj. LDL-C \geq 160 mg/dl. Z pozostałych badań (ODYSSEY FHI, FHII oraz LONG TERM) również usiłowano wyodrębnić analogiczną podgrupę pacjentów (aczkolwiek metaanalizę przeprowadzono tylko dla procentowej redukcji stężenia LDL-C). Tym niemniej wnioskowany program lekowy jako kryterium kwalifikacji wskazuje „(...) LDL-C \geq 300 mg/dl (7,7 mmol/dl) lub LDL-C \geq 200 mg/dl (5,2 mmol/dl) u chorych z udokumentowaną chorobą wieńcową (...)”.
- Wg programu lekowego pacjenci powinni być uprzednio leczeni ezetymibem, ale warunku tego nie spełniają włączone badania, a w przypadku podstawowego badania ODYSSEY HIGH FH populacja przyjmująca uprzednio ezetymib w ramieniu interwencji to ledwie 19%. Jeszcze niższy jest ten odsetek (14%) w badaniu ODYSSEY LONG TERM, a wyższy tylko w badaniach ODYSSEY FHI (56%) i ODYSSEY FHII (67%).
- Wnioskowaną dawką produktu leczniczego jest 150 mg, jednak pacjenci w badaniu ODYSSEY FHI i FHII przyjmowali dawkę 75 mg przez pierwsze 12 tygodni i dopiero później tylko u części z nich dawka została podniesiona do 150 mg.
- Tylko 18% populacji badania ODYSSEY LONG TERM cierpiało na heterozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną.
- Badanie ODYSSEY ESCAPE przeprowadzono w krótkim horyzoncie czasowym (18 tyg.).
- Dla grupy chorych stosujących oprócz farmakoterapii również LDL-aferezę dostępne jest tylko badanie ODYSSEY ESCAPE, w którym w kryteriach kwalifikacji nie określono konkretnie wymaganego poziomu LDL-C, ale z danych dotyczących charakterystyki populacji wejściowej zawartych w suplemencie wyniku, że co najmniej dla części populacji wymogi programu lekowego nie były spełnione (zwłaszcza poza populacją amerykańską).
- Odnalezione przez wnioskodawcę badania różnią się znacznie od siebie oraz od wnioskowanego programu lekowego. Podsumowanie różnic zawiera tabela poniżej:

Badanie	Dawka 75 vs 150	Pacjenci z heFH	Wcześniejsze leczenie - EZE (w ramieniu ALI)	Kryteria włączenia do badań	dodatkowe
Leczenie farmakologiczne					
ODYSSEY FHI	75/150	100%	56%	LDL-C \geq 70mg/dl lub 100 mg/dl (zależnie od ryzyka CV)	błędne ITT
ODYSSEY FHII	75/150	100%	67%	LDL-C \geq 70mg/dl lub 100 mg/dl (zależnie od ryzyka CV)	błędne ITT
ODYSSEY HIGH FH	150	100%	19%	LDL-C \geq 160 mg/dl	1) 20 pacjentów zostało wyłączonych z badania z powodu ciężkiego naruszenia dobrych praktyk; 2) błędne ITT

ODYSSEY LONG TERM	150	18%	14%	LDL-C ≥ 70 mg/dl	1) Brak wyników dla subpopulacji heFH; 2) błędne ITT; 3) najprawdopodobniej żaden z pacjentów nie spełnia warunków programu lekowego bo mediana LDL-C wynosi 122,7 \pm 42,6
LDL-afereza					
ODYSSEY ESCAPE	150	100%	bd	Wyjściowe stężenie LDL-C nie zostało podane, jednak bazując na medianie podanej w opisie populacji, 30/62 pacjentów na pewno nie spełniało kryteriów programu. Pozostałe 32 pacjentów miało medianę LDL-C: 215,7 \pm 50,2 (populacja amerykańska)	Krótkie badanie, tylko 18 tyg.

- 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.

Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration

Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT dla ALI wg wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej, zaś szczegółowe uzasadnienie dotyczące oceny poszczególnych domen można odnaleźć w części klinicznej analizy dołączonej przez wnioskodawcę w Aneksie C.1.

Tabela 13. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla ALI na podstawie Cochrane Handbook

Ryzyko błędu systematycznego	Pacjenci otrzymujący wyłącznie farmakologiczną terapię hipolipemizującą				Pacjenci leczenia LDL-aferezą
	ODYSSEY FHI	ODYSSEY FHII	ODYSSEY HIGH	ODYSSEY LONG TERM	ODYSSEY ESCAPE
Proces randomizacji	NJ	NJ	NJ	N	N
Ukrycie kodu alokacji	N	N	N	N	N
Zaślepienie pacjentów i personelu	N	N	N	N	N
Zaślepienie oceny wyników	N	N	N	N	N
Kompletność danych	N	N	N	N	N
Selektywne raportowanie wyników	N	N	N	N	N
Inne	N	N	N	N	N

W – wysokie; N – niskie; NJ – niejasne, brak możliwości ocen

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Dla każdego z badań wyniki obliczeń w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi, natomiast w przypadku punktów ciągłych przedstawiano średnie wartości ocenianych parametrów. Wartości median prezentowano wyłącznie wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono danych dla średnich.

Wyniki porównań bezpośrednich pomiędzy interwencją a komparatorami, dla dychotomicznych punktów końcowych przedstawiano w postaci ryzyka względnego (RR) oraz różnicy ryzyka (RD). W przypadku wyniku istotnego statystycznie prezentowano również wartości NNT lub NNH.

Wyniki porównań dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci wartości różnicy średnich wartości ocenianych parametrów po statystycznym dostosowaniu do czynników zakłócających, tj. średniej różnicy najmniejszych kwadratów (LSMD). W analizie uwzględniano różnice surowych średnich wartości uzyskanych na końcu badania wyłącznie w przypadku niedostępności wyników raportowanych w postaci średnich zmian.

W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności. W przypadku l-rzędowych punktów końcowych uwzględniono także wyniki analiz wrażliwości prezentowanych w publikacjach

źródłowych. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Poza obliczeniami własnymi przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2010,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

PACJENCI LECZENI FARMAKOLOGICZNIE

W badaniach nie analizowano żadnych twardych punktów końcowych takich jak np. OS.

Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D

Wnioskodawca nie podał źródła danych informacji zawartych w tabeli 9 (AKL wnioskodawcy), co uniemożliwia weryfikację ich wiarygodności i poprawności. Wg danych załączonych przez wnioskodawcę, w badaniu HIGH FH nie wykazano znamiennego statystycznie wpływu dołączenia ALI na jakość życia pacjentów ocenianą wg kwestionariusza EQ-5D.

Zmiana stężenia LDL-C

Populacja badania HIGH FH to pacjenci z heFH oraz wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 160 mg/dl. Wyniki z 52 i 78 tygodnia obserwacji pokazują, że włączenie ALI w porównaniu z placebo prowadzi do znamienne statystycznie większej procentowej redukcji stężenia LDL-C (odpowiednio WMD=-39,1 [-53,6; -24,6] i WMD=-39 [-54,6; -23,5]).

W przypadku bezwzględnej redukcji stężenia LDL-C obserwuje się istotną statystycznie przewagę ALI nad PLC w 24 tyg. obserwacji (WMD=-75,3 [-98,4; -52,2]).

Tabela 14. Zmiana stężenia LDL-C w populacji pacjentów z heFH i LDL-C ≥ 160 mg/dl leczonych wyłącznie farmakologicznie [badanie ODYSSEY HIGH FH]

Punkt końcowy	Tydzień obserwacji	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
Bezwzględna zmiana stężenia LDL-C [mg/dl] w stosunku do wartości wyjściowych	24	71	-90,8 (6,7)	35	-15,5 (9,5)	-75,3 [-98,4; -52,2]	<0,0001
Stężenie LDL-C [mg/dl]	Baseline	71	196,3 (57,9) ^b	35	201 (43,4) ^b	-4,70 [-24,40; 15,00] ^b	NS
	24	71	107 (6,7)	35	182,3 (9,5)	-75,3 [-98,08; -52,52]^b	IS
	78	71	122,2 (bd)	35	196,3 (bd)	-74,1 [bd]	bd

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (least squares mean)

Szczegółowa definicja ocenianego punktu końcowego została umieszczona w Aneksie E AKL wnioskodawcy

^a Wartości raportowane w badaniu

^b Obliczenia własne wnioskodawcy

Według wnioskodawcy, analiza warstwowa przedstawiona w badaniu HIGH FH wykazała dodatkowo, że korzyść z wdrożenia ALI do dotychczasowego leczenia, rozumiana jako procentowa zmiana stężenia LDL-C, uzyskiwana była bez względu na wyjściowy poziom LDL-C (<190 mg/dl lub ≥ 190 mg/dl) oraz stosowanie terapii z wykorzystaniem EZE na początku badania (TAK lub NIE). Należy jednak podkreślić, że dane dla podgrup <190 mg/dl i ≥ 190 mg/dl nie zostały odnalezione w publikacjach załączonych przez wnioskodawcę.

Tabela 15. Zmiana stężenia LDL-C w populacji pacjentów z heFH i LDL-C ≥ 160 mg/dl leczonych wyłącznie farmakologicznie – analiza w podgrupach [badanie ODYSSEY HIGH FH]

Podgrupa	Tydzień obserwacji	N	LSM (SE)		WMD [95% CI] ^a
			ALI	PLC	
% zmiana stężenia LDL-C					
<190 mg/dl ^d	24 ^d	61 ^d	-42,6 (4,5) ^d	-3,9 (7,0) ^d	-38,70 [-55,01; -22,39] ^{b d}
≥ 190 mg/dl ^d		45 ^d	-50,4 (5,7) ^d	-9,1 (7,0) ^d	-41,30 [-57,61; -24,99] ^{b d}
EZE ^c	TAK				
	NIE				

Szczegółowa definicja ocenianego punktu końcowego została umieszczona w Aneksie E AKL wnioskodawcy.

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (least squares mean)

^a Wartości raportowane w badaniu w postaci LSMD

^b Obliczenia własne wnioskodawcy

^c Dane nieopublikowane udostępnione przez firmę Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

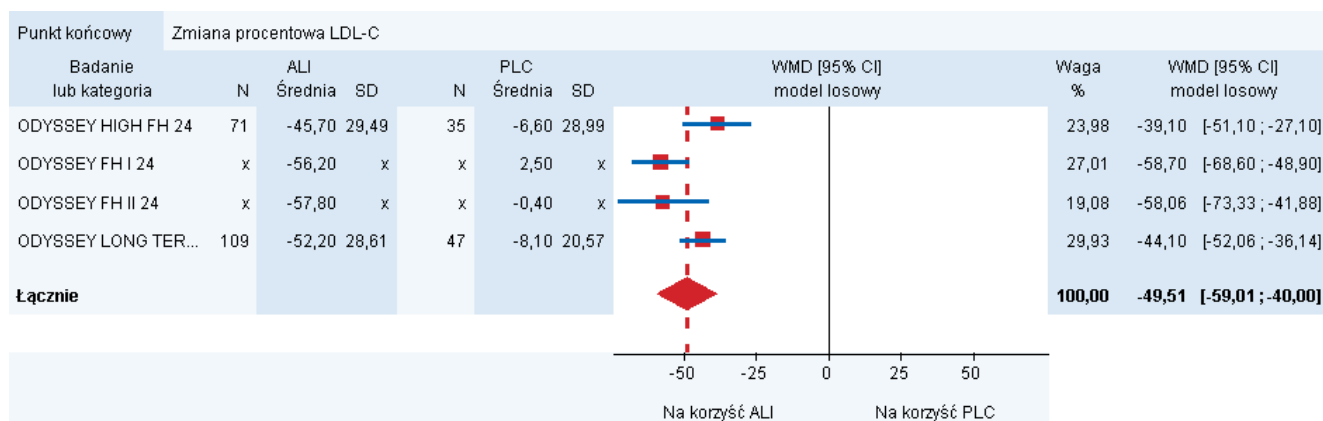
^d Dane nieodnalezione w publikacjach

^e Wg danych odnalezionych w publikacjach załączonych przez wnioskodawcę, wyniki w powyższych dwóch wierszach są wynikami dla 52 tygodnia obserwacji a nie 24

Metaanaliza badań: ODYSSEY FHI, FHII, HIGH FH oraz LONG TERM

Nie podano źródła danych wykorzystanych 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. Metaanaliza wyników 4 badań raportujących procentową redukcję stężenia LDL-C u chorych z heFH oraz wysokim wyjściowym stężeniem LDL-C (≥ 160 mg/dl; faktyczne średnie wyjściowe stężenie LDL-C we włączonych podgrupach: ≥ 198 mg/dl) wykazała znamiennej statystycznie przewagę ALI względem PLC w odniesieniu do ocenianego parametru. Oceny dokonano w 24. tygodniu leczenia (WMD = -49,51% [-59,01; -40,00]).

Uzyskany wynik obarczony był znamiennej heterogenicznością, której potencjalną przyczynę mogły stanowić raportowane uchybienia w przestrzeganiu zasad GCP (good clinical practice – dobrej praktyki klinicznej) w niektórych ośrodkach badania HIGH FH. Analiza wrażliwości uwzględniająca wynik po wykluczeniu pacjentów rekrutowanych przez wspomniane ośrodki skutkowałą redukcją poziomu heterogeniczności a uzyskany wynik był spójny z wynikiem kumulacji w wariancie podstawowym (WMD = -51,78% [-59,40; -44,16]) (Tabela 40 w Aneksie D.1. AKL wnioskodawcy). Potencjalny wpływ na heterogeniczność między badaniami mógł mieć również odmienny sposób dawkowania w badaniach FHI oraz FHII, w których leczenie ALI rozpoczęto od niższej dawki (75 mg Q2W), którą następnie zwiększano do 150 mg Q2W.



Test heterogeniczności: $Q = 9,27$, $df = 3$ ($p = 0,0259$), $I^2 = 67,65\%$

Test istotności: $Z = -10,21$ ($p < 0,0001$)

Wykres 1. Metaanaliza wyników dla porównania ALI vs PLC względem procentowej redukcji stężenia LDL-C u pacjentów z heFH i wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 160 mg/dl* [źródło: analiza wnioskodawcy]

* nie podano źródła dla danych w badaniach ODYSSEY FHI 24, FHII 24, LONG TERM oraz dane te nie zostały odnalezione w publikacjach. Uniemożliwia to weryfikację wiarygodności i poprawności danych.

Pozostałe wyniki przedstawiono dla badania HIGH FH (tabela poniżej).

Tabela 16. Odsetek pacjentów osiągających cele terapeutyczne w zakresie redukcji stężenia LDL-C w populacji pacjentów z heFH i LDL-C ≥ 160 mg/dl leczonych wyłącznie farmakologicznie [badanie HIGH FH]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	ALI	PLC	RB [95% CI]	NNT [95%CI]	p ^a
		n/N (%)	n/N (%)			
Odsetek pts osiągających LDL-C <100 mg/dl lub <70 mg/dl (zgodnie z ryzykiem CV)	24	29/71 (41)	2/35 (6)	7,15 [1,81; 28,26] ^b	3 [3; 5]	0,0016
Odsetek pts osiągających LDL-C <70 mg/dl	12	22/71 (31) ^c	0/35 (0) ^c	22,50 [1,40; 360,41]	4 [3; 6]	0,0001
	24	23/71 (32)	1/35 (3)	11,34 [1,60; 80,55]	4 [3; 6]	bd
	52	18/57 (31) ^c	2/29 (6) ^c	4,58 [1,14; 18,40]	5 [3; 11]	0,005
Odsetek pts osiągających LDL-C <100 mg/dl	12	45/71 (63) ^c	0/35 (0) ^c	45,50 [2,89; 717,55]	2 [2; 2]	<0,0001
	24	40/71 (57)	4/35 (11)	4,93 [1,92; 12,68]	3 [2; 4]	<0,0001
	52	31/57 (54) ^c	2/29 (6) ^c	7,89 [2,03; 30,67]	3 [2; 4]	0,0012
Odsetek pts z ≥ 50 -procentową redukcją LDL-C	24	39/71 (55) ^c	3/35 (9) ^c	6,41 [2,13; 19,30]	3 [2; 4]	<0,0001
Odsetek pts z LDL-C <25 mg/dl w dwóch kolejnych pomiarach	eof	4/72 (6)	bd	n/a	n/a	bd

Szczegółowa definicja ocenianych punktów końcowych została umieszczona w Aneksie analizy wnioskodawcy

eof – pomiar na zakończenie okresu obserwacji (end of follow-up), pts – pacjenci

^a wartości raportowane w badaniu

^b wartość raportowana w badaniu: OR =11,7 [2,5;53,5]

^c wartości nie odnalezione w publikacjach

Dodatkowo, wyniki badania HIGH FH przeprowadzonego wśród pacjentów z heFH oraz wysokim wyjściowym stężeniem LDL-C (≥ 160 mg/dl) wskazują, iż włączenie ALI do dotychczasowego leczenia w porównaniu z placebo prowadzi do znamienych statystycznie i korzystnych klinicznie zmian profilu lipidowego. U chorych leczonych ALI w porównaniu z grupą referencyjną już po 12 tygodniach terapii dochodzi do redukcji frakcji lipidowych o potencjale aterogennym, w tym: cholesterolu całkowitego, frakcji nie-HDL-C, lipoproteiny A oraz apolipoproteiny B, a zaobserwowana korzyść kliniczna utrzymywała się do końca okresu badania (78 tydz.). Równocześnie w ramieniu ALI w trakcie badania stwierdzono korzystny dla pacjenta wzrost stężenia frakcji HDL-C względem chorych otrzymujących PLC. Nie odnotowano natomiast wpływu ALI na stężenie trójglicerydów oraz Apo A-1 w badanej populacji.

PACJENCI LECZENI LDL-AFEREZA

Jakość życia w skali WB-Q22

Skala WB-Q22 to skala oceny dobrego samopoczucia, dedykowana pacjentom z cukrzycą. Składa się z domen: depresja – 6 podpunktów, niepokój – 6 podpunktów, pozytywny nastrój – 6 podpunktów oraz energia – 4 podpunkty. W badaniu nie odnotowano istotnego statystycznie wpływu terapii ALI na jakość życia pacjentów z heFH poddawanych zabiegowi LDL-aferezy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Zmiana jakości życia w skali WB-Q22 w populacji pacjentów z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy [badanie ODYSSEY ESCAPE]

OI [tyg.]	ALI		PLC		LSMD [95% CI]	p ^a
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Baseline	41	23,5 (12)	21	24,4 (11,4)	-0,90 [-7,00; 5,20] ^b	bd
8		1 (7,1) ^c		-1,5 (5,5) ^c		

Wyższy wyn k oznacza wyższą jakość życia; skalę WB-Q22 opisano w Aneksie F.1. AKL wnioskodawcy.

^a Wartość raportowana w badaniu

^b Obliczenia własne wnioskodawcy

^c Średnia (SE)

Zmiana stężenia LDL-C

Wyniki badania ODYSSEY ESCAPE przeprowadzonego w populacji pacjentów z heFH leczonych LDL-aferezą wskazują, iż dołączenie ALI do dotychczasowego postępowania prowadziło do znamiennej statystycznie poprawy kontroli stężenia LDL-C w 6. tyg. terapii, gdy wszyscy pacjenci otrzymywali nadal zabiegi LDL-aferezy; korzyść z jego stosowania utrzymywała się do końca badania (tj. 18 tyg.).

W grupie ALI w porównaniu z PLC stwierdzono znamienne statystycznie większą procentową redukcję stężenia LDL-C, co wiązało się z niższymi bezwzględными wartościami uśrednionego stężenia LDL-C w okresie między zabiegami.

Tabela 18. Zmiana LDL-C w populacji pacjentów z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ODYSSEY ESCAPE

Punkt końcowy	OI [tyg.]	ALI		PLC		LSMD [95% CI] ^a	p ^a
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
Zmiana % LDL-C mierzona przed zabiegiem LDL-C aferezy	6	41	-53,70 (2,3)	21	1,6 (3,1)	-55,30 [-63,1; -47,5]	<0,0001
	18	41	-42,50 (4,7)	21	3,90 (6,3)	-46,4 [-62,3; -30,5]	<0,0001
Stężenie LDL-C ^b [mg/dl]	baseline	41	175 (54,6)	21	192 (68,9)	-17,00 [-50,88; 16,88]	-
	6	41	90 (26,2)	21	185 (24,4)	-95,00 [-108,18; -81,82]	bd
	18	41	110 (53,2)	21	191 (48,2)	-81,00 [-107,28; -54,72]	bd
Uśrednione w czasie stężenie LDL-C ^c [mg/dl]	7–18	41	92,7 (50,2)	21	146,7 (65,6)	-54,0 [-81,20; -26,80]	<0,0001

Szczegółowa definicja ocenianego punktu końcowego została umieszczona w Aneksie E AKL wnioskodawcy.

^a Wartości raportowane w badaniu

^b Średnia (SD)

^c Analiza *post-hoc*

W trakcie badania wdrożenie ALI do terapii LDL-aferezą pozwalało na uzyskanie 30-procentowej uśrednionej redukcji LDL-C u większości badanych, efekt ten zaobserwowano także u jednego pacjenta otrzymującego PLC w 6. tyg. leczenia (w tym przypadku efekt nie został potwierdzony w późniejszej ocenie). Co najmniej 50-procentową uśrednioną redukcję stężenia LDL-C w grupie ALI raportowano u 63% i 44% chorych, odpowiednio po 6. i 18. tyg. leczenia. Tak zdefiniowany efekt nie wystąpił u żadnego z pacjentów otrzymujących PLC w całym okresie badania.

W obu grupach u części pacjentów obserwowano niskie stężenie LDL-C (<25 mg/dl w dwóch kolejnych pomiarach), przy czym obserwacje te dotyczyły głównie pomiarów wykonywanych **po zabiegach LDL-aferezy**.

Tabela 19. Odsetek pacjentów osiągających założone stężenie LDL-C w populacji chorych z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ODYSSEY ESCAPE

Punkt końcowy	OI [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p ^a
		ALI	PLC			
Odsetek pts z min 30-procentową redukcją LDL-C	6	39/41 (95)	1/21 (5)	19,98 [2,95; 135,44] OR =144,4 [21; ∞]^a	2 [1; 2]	<0,0001
	18	27/41 (66)	0/21 (0)	28,81 [1,84; 450,17] OR =39,8 [6,3; ∞]^a	2 [2; 2]	<0,0001
Odsetek pts z min 50-procentową redukcją LDL-C	6	26/41 (63)	0/21 (0)	27,76 [1,77; 434,21] OR =48,1 [6,9; ∞]^a	2 [2; 3]	<0,001
	18	18/41 (44)	0/21 (0)	19,38 [1,23; 306,60] OR =39,8 [6,3; ∞]^a	3 [2; 4]	0,0006
Odsetek pts z LDL-C <25 mg/dl w dwóch kolejnych pomiarach	18 ^b	3/41 (7)	0/21 (0)	3,67 [0,20; 67,85]	RD = 0,07 [-0,04; 0,18]	bd
	18 ^c	23/41 (56)	4/21 (19)	2,95 [1,17; 7,41]	2 [1; 6]	bd

Szczegółowa definicja ocenianego punktu końcowego została umieszczona w Aneksie E AKL wnioskodawcy.

^a Wartości raportowane w badaniu

^b Pomiar przed zabiegiem LDL-aferezy

^c Pomiar po zabiegu LDL-aferezy

Kontrola pozostałych parametrów lipidowych

Wyniki badania ODYSSEY ESCAPE wskazują, iż włączenie ALI do dotychczasowego leczenia w porównaniu z PLC prowadzi do korzystnych klinicznie zmian profilu lipidowego (w części przypadków znamiennej statystycznie). U chorych leczonych ALI w porównaniu z grupą referencyjną po 6 tygodniach terapii dochodzi do redukcji frakcji lipidowych o potencjale aterogennym, w tym: cholesterolu całkowitego, frakcji nie-HDL-C oraz apolipoproteiny B; zaobserwowana przewaga utrzymywała się do końca okresu badania (18 tydz.). W trakcie badania u chorych leczonych ALI w porównaniu z PLC zaobserwowano również inne korzystne zmiany parametrów lipidowych, w tym: redukcję średniego stężenia trójglicerydów w 6. tyg. leczenia, a także zwiększenie stężenia apolipoproteiny A1 (Tabela 15, AKL wnioskodawcy).

Tabela 20. Zmiana % stężenia parametrów lipidowych w populacji pacjentów z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy [badanie ODYSSEY ESCAPE]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	ALI		PLC		LSMD [95% CI] ^a	p ^a
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
% zmiana stężenia całkowitego cholesterolu	6	41	-36,40 (1,8)	21	3,10 (2,5)	-39,40 [-45,6; -33,2]	<0,0001
	18		-27,3 (3,5)		4,6 (4,8)	-39,1 [-43,8; -20]	<0,0001
% zmiana stężenia nie-HDL-C	6	41	-47,10 (2,1)	21	2,80 (2,9)	-50,00 [-57,3; -42,7]	<0,0001
	18		-35,80 (4,2)		4,70 (5,8)	-40,40 [-54,8; -26,1]	<0,0001
% zmiana stężenia Lp (a)	6	41	-18 (3,7)	21	-4 (5,1)	-14,1 [-26,5; -1,7]	0,026
			-5,00 (5,9)		-0,90 (8,0)	-4,1 [-23,6; 15,4]	0,68
	18	13 ^e	4,9 (bd) ^{be}	8	7,6 (bd) ^{be}	-2,7 [bd] ^{de}	bd
		23 ^e	-5,7 (bd) ^{ce}	12	-3 (bd) ^{ce}	-2,7 [bd] ^{ce}	bd
% zmiana stężenia Apo B	6	41	-42,80 (2,1)	21	1,20 (3,0)	-44,00 [-51,3; -36,6]	<0,0001
	18		-33,5 (3,5)	21	1,8 (4,8)	-35,2 [-47,3; -23,2]	<0,0001
% zmiana stężenia trójglicerydów	6	41	-12,9 (4)	21	3 (5,6)	-15,8 [-29,2; -2,5]	0,02
	18		-1,40 (6,1)		4,20 (8,1)	-5,6 [-25,4; 14,1]	0,58
% zmiana stężenia HDL-C	6	41	9,20 (2,4)	21	4,00 (3,4)	5,20 [-3,2; 13,6]	0,22
	18		10,5 (3,7)		2,5 (5,0)	8 [-4,4; 20,5]	0,20
% zmiana stężenia Apo A1	6	41	4,2 (2,4)	21	0 (3,3)	4,2 [-3,9; 12,3]	0,30
	18		8,1 (2,5)		-0,7 (3,4)	8,8 [0,4; 17,2]	0,04

^a Wartości raportowane w badaniu

^b U pacjentów z wysokim (≥30mg/dl) wyjściowym stężeniem Lp(a)

^c U pacjentów z normalnym (<30 mg/dl) wyjściowym stężeniem Lp(a)

^d Obliczenia własne wnioskodawcy

^e Dane nieodnalezione w publikacjach

Pomiędzy 7. a 18. tyg. badania ponad połowa pacjentów leczonych ALI całkowicie zaprzestała stosowania LDL-aferezy, podczas gdy w grupie PLC u połowy chorych zabieg ten nadal wykonywano z częstością co najmniej 83% w stosunku do planowanej częstości zabiegu. Oszacowana różnica zaobserwowanych efektów wskazuje, iż wdrożenie ALI do terapii LDL-aferezą w porównaniu z PLC u przeciętnego pacjenta pozwoli na 75-procentową redukcję częstości zabiegów aferezy.

Tabela 21. Zmiana postępowania terapeutycznego w populacji pacjentów z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ESCAPE

Podgrupa	OI [tyg.]	ALI		PLC		Estymator Hodgesa-Lehmana dla różnicy median [95% CI]	P
		N	Mediana [zakres]	N	Mediana [zakres]		
Standaryzowany współczynnik aferezy							
Ogółem	7–18	41	0 [0; 100]	21	83 [42; 100]	0,75 [0,67; 0,83]	<0,0001

	15–18	41	0 [0; 0] ^a	21	100 [50; 100]	0,5 [0,5; 1]	<0,0001
--	-------	----	-----------------------	----	---------------	---------------------	-------------------

Szczegółowa definicja ocenianego punktu końcowego została umieszczona w Aneksie E AKL wnioskodawcy.

^a wg danych raportowanych w badaniu dla jednego pacjenta z grupy ALI, który przerwał badanie, imputowano wynik 1 (100%), co oznacza całkowite wykonanie planu zabiegów, dane umieszczone w tabeli badania nie odzwierciedlają tego, w przeciwieństwie do danych zaprezentowanych w formie wykresów – dopuszcza się możliwość błędnego raportowania w publikacji.

Analiza redukcji planowanej częstości LDL-aferez wykazała, iż w grupie ALI 63% chorych całkowicie zaprzestało przyjmowania zabiegów, a wszyscy pacjenci otrzymujący PLC kontynuowali LDL-aferezę z różną częstotliwością. ALI w porównaniu z PLC zwiększał prawdopodobieństwo całkowitego zaprzestania LDL-aferezy oraz zwiększał odsetek chorych, u których częstość LDL-aferezy zredukowano o co najmniej 50%.

Tabela 22. Redukcja częstości zabiegów LDL-aferezy w populacji pacjentów z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ODYSSEY ESCAPE

Redukcja częstości LDL aferezy	OI [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	NNT/NNH [95%CI]	p*
		n/N (%)	n/N (%)			
100% (całkowite zaprzestanie zabiegów)	7–18	26/41 (63)	0/21 (0)	27,76 [1,77; 434,21]	NNT = 2 [2; 3]	p=0,018
≥50%	7–18	39/41 (93)	3/21 (14)	6,66 [2,33; 19,03]	NNT =2 [2; 2]	p<0,001
0% (częstotliwość zabiegów zgodna z planowaną)	7–18	1/41 (2)	6/21 (29)	0,09 [0,01; 0,66]	NNT = 4 [3; 17]	p=0,019

Szczegółowa definicja ocenianego punktu końcowego została umieszczona w Aneksie E AKL wnioskodawcy.

* obliczenia własne AOTMiT

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

PACJENCI LECZENI FARMAKOLOGICZNIE

TEAE ogółem

Dołączenie ALI do dotychczasowej terapii hipolipemizującej charakteryzuje się porównywalnym do PLC (dodanym do LLT) ryzykiem wystąpienia TEAE ogółem (zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, treatment emergent adverse events), w tym zdarzeń o ciężkim nasileniu (SAE), TEAE prowadzących do przerwania terapii oraz zgonu. W grupie leczonej ALI obserwowano natomiast większą utratę pacjentów z badania ogółem, niezależnie od przyczyny (RR = 1,16 [1,03; 1,32]) (Tabela 10, AKL wnioskodawcy) – wynik istotny statystycznie, NNH = 29 (15; 270). Z badania zostało utraconych aż 27% pacjentów.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Aneksie D.1.2.1 załączonym do AKL wnioskodawcy.

Tabela 23. TEAE ogółem w populacji pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie [badania: ODYSSEY FHI, FHII, HIGH FH oraz LONG TERM]

Punkt końcowy	N badań	Ob. [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p*
			n/N (%)	n/N (%)			
TEAE ogółem	4	86	1694/2111 (80)	873/1067 (82)	0,98 [0,95; 1,02]	-0,02 [-0,04; 0,01]	p=0,28
TESAE	4	86	359/2111 (17)	188/1067 (18)	0,97 [0,82; 1,13]	-0,01 [-0,03; 0,02]	p=0,67
TEAE prowadzące do przerwania terapii	4	86	131/2111 (6)	59/1067 (6)	1,13 [0,83; 1,52]	0,01 [-0,01; 0,02]	p=0,45
TEAE prowadzące do zgonu	4	86	14/2111 (1)	10/1067 (1)	0,68 [0,32; 1,46]	-0,003 [-0,01; 0,004]	p=0,4
Utrata z badania ogółem	4	86	559/2111 (27)	245/1067 (23)	1,16 [1,03; 1,32]	0,04 [-0,004; 0,07] NNH = 29 (15; 270)	p=0,03

Szczegółowa definicja ocenianego punktu końcowego (TEAE) została umieszczona w Aneksie E, AKL wnioskodawcy.

* obliczenia własne AOTMiT

TESAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia o ciężkim nasileniu (treatment-emergent serious adverse event)

TEAE o szczególnej istotności klinicznej

Dane przedstawione w analizie wnioskodawcy wskazują, że dołączenie ALI do dotychczasowej terapii hipolipemizującej charakteryzuje się porównywalnym do PLC (dodanym do LLT) ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego: zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca niezakończony zgonem, śmiertelny udar niedokrwienny, udar niedokrwienny niezakończony zgonem oraz niestabilną dławicę piersiową wymagającą hospitalizacji (MACE) i MACE+ poszerzonego dodatkowo o hospitalizację z powodu zastoinowej niewydolności serca o podłożu wieńcowym i rewaskularyzację tętnic wieńcowych spowodowaną udarem.

Kumulacja wyników badań ODYSSEY FHI, FHII, HIGH FH oraz LONG TERM nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia (lub pogorszenia) cukrzycy, zaburzeń neurokognitywistycznych, zaburzeń funkcjonowania wątroby (głównie związanych z nieprawidłowościami w aktywności enzymów wątrobowych), uogólnionych reakcji alergicznych i reakcji w miejscu podania, a także bólu mięśni i pogorszenia wyników badań laboratoryjnych (Tabela 11, AKL wnioskodawcy).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Aneksie D.1.2.2 załączonym do AKL wnioskodawcy.

TEAE z podziałem na poszczególne zdarzenia

W badaniach ODYSSEY FHI, FHII, HIGH FH oraz LONG TERM najczęściej raportowanymi TEAE ($\geq 20\%$ pacjentów populacji łącznej), zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, były zakażenia i zarażenia pasożytnicze, choroby mięśniowo-szkieletowe i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, przy czym w żadnym z w/w przypadków nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Natomiast w grupie ALI w porównaniu z PLC rzadziej raportowano zawroty głowy o charakterze układowym oraz choroby ucha i błędnika. W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami (Tabela 12, AKL wnioskodawcy).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Aneksie D.1.2.3 załączonym do AKL wnioskodawcy.

PACJENCI LECZENI LDL-AFEREZA

Dołączenie ALI do terapii LDL-aferezą charakteryzowało się podobnym do PLC profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka występowania TEAE ogółem, w tym zdarzeń o ciężkim nasileniu (SAE), TEAE prowadzących do przerwania terapii oraz zgonu. W trakcie badania w żadnej z grup nie stwierdzono zgonów, a ryzyko utraty z badania było porównywalne pomiędzy ramionami (Tabela 19, AKL wnioskodawcy).

Tabela 24. TEAE ogółem w populacji pacjentów z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ODYSSEY ESCAPE

Punkt końcowy	Czas obserwacji [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p
		n/N (%)	n/N (%)			
TEAE ogółem	18	31/41 (76)	16/21 (76)	0,99 [0,74; 1,33]	-0,01 [-0,23; 0,22]	bd
TESAE	18	4/41 (10)	2/21 (10)	1,02 [0,20; 5,14]	0,002 [-0,15; 0,16]	bd
TEAE prowadzące do przerwania terapii	18	2/41 (5)	1/21 (5)	1,02 [0,10; 10,66]	0,00 [-0,11; 0,11]	bd
TEAE prowadzące do zgonu	18	0/41 (0)	0/21 (0)	n/a	n/a	n/a
Utrata z badania ogółem	6 ^e	1/41 (2) ^e	1/21 (5) ^e	0,51 [0,03; 7,79]	-0,02 [-0,13; 0,08]	bd
	18	4/41 (10)	1/21 (5)	2,05 [0,24; 17,19]	0,05 [-0,08; 0,18]	bd

TESAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia o ciężkim nasileniu (treatment-emergent serious adverse event)

Szczegółowa definicja ocenianego punktu końcowego (TEAE) została umieszczona w Aneksie D.1.2. AKL wnioskodawcy.

^a Pomiar przed LDL-aferezą

^b U jednego z pacjentów odnotowano występowanie licznych SAE, w tym: zapalenia płuc, ostrego zawału serca, ostrej niewydolności oddechowej, zastoinowej niewydolności serca, sepsy oraz stenozы zastawki aorty

^c Pomiar po zabiegu LDL-aferezy

^d Żadnego z TEAE nie zaklasyfikowano jako ciężkie, 1 pacjent w ramieniu ALI opuścił badanie

^e Dane nieodnalezione w publikacjach.

TEAE o szczególnej istotności klinicznej

Ryzyko wystąpienia TEAE o szczególnej istotności klinicznej było większe w ramieniu ALI niż PLC. W grupie ALI stwierdzono ból mięśni u 4 pacjentów, reakcje w miejscu podania u jednego chorego oraz wzrost aktywności kinazy kreatyninowej u 3 badanych, z kolei w grupie PLC raportowano ból mięśni u jednego uczestnika badania.

Tabela 25. TEAE specjalnego zainteresowania w populacji pacjentów z heFH poddawanych zabiegom LDL-aferezy na podstawie badania ODYSSEY ESCAPE

Punkt końcowy	Czas obserwacji [tyg.]	ALI	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p
		n/N (%)	n/N (%)			
Ból mięśni						
Ogółem	18	4/41 (10)	1/21 (5)	2,05 [0,24; 17,19]	0,05 [-0,08; 0,18]	NS
Reakcja w miejscu podania						
Reakcja w miejscu podania	18	1/41 (2)	0/21 (0)	1,57 [0,07; 36,99]	0,02 [-0,06; 0,11]	NS
Badania laboratoryjne						
↑ ALT > 3x ULN	18	0/41 (0)	0/21 (0)	n/a	n/a	n/a
↑ kinaza kreatyninowa >3xULN	18	3/41 (7)	0/21 (0)	3,67 [0,20; 67,85]	0,07 [-0,03; 0,18]	NS

n/a - nie dotyczy (not applicable)

TEAE z podziałem na poszczególne zdarzenia

Najczęstszymi zdarzeniami raportowanymi w obydwu grupach zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA były: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, stany ogólne i reakcje w miejscu podania, choroby mięśniowo-szkieletowe, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i choroby układu oddechowego, przy czym w żadnym z w/w przypadków, zarówno ocenianych łącznie, jak i z rozróżnieniem na poszczególne zdarzenia, nie raportowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami również w odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych o rzadszej częstotliwości występowania. Szczegółowa tabela znajduje się w AKL wnioskodawcy (Tabela 21).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność praktyczna

Odnaleziono jedno badanie (Shah 2017) dotyczące skuteczności praktycznej ALI oraz ewolokumabu (EVO), prowadzone w populacji 72 pacjentów z heFH i/lub CVD. Diagnozę heFH u pacjentów potwierdzano w oparciu o kryteria The Dutch Lipid Clinics Network lub Simon Broome Register, zaś CVD zdefiniowano jako: choroby tętnic szyjnych, udar mózgu lub epizod niedokrwienny w wywiadzie, choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca oraz choroba naczyń obwodowych. Oceniane interwencje stosowano jako leczenie dodane do aktualnie stosowanej terapii LLT, przy czym pacjenci nie stosowali zabiegów LDL-aferezy. Rodzaj i dawkowanie przyjmowanych leków uzależniono od początkowych wartości LDL-C (ALI 75 lub 150 mg) oraz zakresu ubezpieczenia pacjenta (EVO 140 mg). W przypadku chorych z LDL-C ≤130 mg/dl, stosowano ALI w dawce 75 mg, gdy LDL-C >130 mg/dl – ALI w dawce 150 mg. Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności metodologicznej badania przedstawiono w Aneksie w analizie wnioskodawcy (odpowiednio Aneks B.2. i Aneks C.2.).

Ze względu na zakres analizy w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dla populacji najbardziej zbliżonej do populacji docelowej, tj. 15 pacjentów leczonych ALI w dawce 150 mg (w tym 8 pacjentów z heFH i CVD, 4 z heFH oraz 3 z CVD bez heFH) i średnim wyjściowym stężeniem LDL-C 175 mg/dl. Mediana czasu trwania leczenia w tej grupie wynosiła 26 tygodni.

U pacjentów przyjmujących ALI w dawce 150 mg zaobserwowano znamienne statystycznie redukcję stężenia LDL-C na zakończenie okresu obserwacji w porównaniu z wartościami zmierzonymi przed wdrożeniem

interwencji (mediana zmiany stężenia LDL-C -104 mg/dl; $p < 0,0001$). Istotnie statystycznie poprawie uległy także pozostałe parametry lipidowe, w tym takie frakcje aterogenne, jak: cholesterol całkowity oraz trójglicerydy przy równoczesnym zwiększeniu stężenia HDL-C o działaniu protekcyjnym w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego. U większości pacjentów z heFH (67%) w trakcie przyjmowania ALI obserwowano co najmniej jeden pomiar świadczący o redukcji LDL-C do wartości poniżej 70 mg/dl (poziom docelowy LDL-C dla pacjentów z wysokim ryzykiem CVD). Wystąpienie AE raportowano u 47% leczonych ALI w dawce 150 mg, najczęściej opisywano objawy grypopodobne związane z układem mięśniowym. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 26. Średnia zmiana parametrów lipidowych w grupie pacjentów ze średnim wyjściowym LDL-C 175 mg/dl stosujących ALI w dawce 150 mg

Punkt końcowy ^a	Wartość początkowa (mg/dl)	Wartość na zakończenie okresu obserwacji (mg/dl)	Bezwzględna zmiana w stosunku do wartości wyjściowych (mg/dl)	% zmiana w stosunku do wartości wyjściowych
LDL-C, mediana [Q1; Q3]	175 [133; 214]	57 [49; 86]	-104 [-141; -89]; $p < 0,0001$	-63 [-72; -56]; $p < 0,0001$
TC, mediana [Q1; Q3]	259 [227; 294]	145 [114; 181]	-105 [-168; -83]; $p < 0,0001$	-48 [-53; -34]; $p < 0,0001$
TG, mediana [Q1; Q3]	160 [124; 317]	105 [76; 161]	-51 [-102; -10]; $p = 0,0015$	-32 [-41; -12]; $p = 0,0015$
HDL, mediana [Q1; Q3]	51 [40; 57]	52 [44; 65]	7 [1; 10]; $p = 0,0075$	11 [3; 17]; $p = 0,01$

Q1; Q3 – 25 i 75 percentyl; TC - cholesterol całkowity, TG - trójglicerydy

^a Dane raportowano łącznie dla 15 pacjentów w tym 3 bez heFH

Tabela 27. Odsetek pacjentów, u których odnotowano co najmniej jeden pomiar LDL-C <70 mg/dl w grupie pacjentów z heFH i średnim wyjściowym LDL-C 175 mg/dl stosujących ALI w dawce 150 mg

Populacja	Ob. [tyg.]	ALI 150 mg, n/N (%)
HeFH	Mediana: 26*	2/4 (50)
HeFH+CVD		6/8 (75)
Łącznie pacjenci z heFH		8/12 (67)

* Wg publikacji Shah 2017 okres obserwacji wynosił 24 tygodnie.

Tabela 28. Działania niepożądane raportowane w grupie pacjentów ze średnim wyjściowym LDL-C 175 mg/dl stosujących ALI w dawce 150 mg

Zdarzenie	Ob. [tyg.]	ALI 150 mg, n (%) ^a
AEs	Mediana: 26	7 (47)
Zapalenie mięśni [objawy grypopodobne]		5 (33)
Zapalenie górnych dróg oddechowych		1 (7)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia		1 (7)
Ból głowy, pogorszenie nastroju		1 (7)
Objawy ze strony przewodu pokarmowego		1 (7)

^a Dane raportowano łącznie dla 15 pacjentów w tym 3 bez heFH.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Praluent

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych oraz świąd. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia u pacjentów stosujących produkt leczniczy Praluent były reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Nie obserwowano różnicy dotyczącej profilu bezpieczeństwa pomiędzy dwiema dawkami (75 mg i 150 mg) stosowanymi w badaniach 3 fazy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 29. Działania niepożądane opisywane u pacjentów leczonych alirokumabem w analizie zbiorczej kontrolowanych badań klinicznych [ChPL Praluent]

Klasyfikacja układów i narządów		Częstość
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, alergiczne zapalenie naczyń	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych*	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
	Pokrzywka, wyprysk piennek	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia**	Często

* w tym przede wszystkim ból w części ustnej gardła, katar, kichanie

** w tym rumień lub zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, ból i (lub) tkliwość

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym rumień lub zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, ból i (lub) tkliwość były opisywane u 6,1% pacjentów leczonych alirokumabem w porównaniu z 4,1% w grupie kontrolnej (otrzymującej wstrzyknięcia placebo). Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia miała charakter przemijający i łagodne nasilenie. Częstość przerywania leczenia z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia była porównywalna pomiędzy dwiema grupami (0,2% w grupie otrzymującej alirokumab w porównaniu z 0,3% w grupie kontrolnej).

Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne

Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne były opisywane częściej w grupie otrzymującej alirokumab (8,1% pacjentów) niż w grupie kontrolnej (7,0% pacjentów), głównie ze względu na różnicę w częstości występowania świądu. Obserwowane przypadki świądu miały na ogół charakter łagodny i przemijający. Dodatkowo w kontrolowanych badaniach klinicznych opisywano występowanie rzadkich i niekiedy ciężkich reakcji alergicznych, takich jak nadwrażliwość, wyprysk piennek, pokrzywka i alergiczne zapalenie naczyń.

Immunogenność / przeciwciała przeciwlekowe (anti-drug-antibodies, ADA)

W badaniach fazy 3, przeciwciała przeciwlekowe (ADA) pojawiły się po rozpoczęciu leczenia u 4,8% pacjentów przyjmujących dawkę 75 mg i (lub) 150 mg alirokumabu co 2 tygodnie, w porównaniu z 0,6% pacjentów w grupie kontrolnej (otrzymującej placebo lub ezetymib). U większości z tych pacjentów w reakcji na leczenie doszło do przemijającej produkcji ADA o niewielkim mianie, bez działania neutralizującego. U pacjentów z wykrytymi ADA w porównaniu z pacjentami bez obecności ADA nie stwierdzono różnic dotyczących narażenia na alirokumab oraz skuteczności i bezpieczeństwa stosowania alirokumabu, z wyjątkiem większej częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Jedynie 1,2% pacjentów wytwarzało przeciwciała neutralizujące (NAb), wszyscy należeli do grupy otrzymującej alirokumab. U większości z nich uzyskano tylko jedną próbkę z dodatnim wynikiem

oznaczenia przeciwciał neutralizujących. Jedynie u 10 (0,3%) pacjentów uzyskano dwie lub większą liczbę próbek z obecnością NAb. Dane nie wskazują na istnienie korelacji pomiędzy obecnością NAb a skutecznością i bezpieczeństwem zmniejszania stężenia LDL-C.

W badaniach ze schematem dawkowania co 4 tygodnie, przeciwciała przeciwleukowe pojawiły się u 4,7% pacjentów przyjmujących alirokumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie/150 mg co 2 tygodnie, w porównaniu z 2,6% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. W tym badaniu, u pacjentów przyjmujących alirokumab, u których pojawiły się przeciwciała przeciwleukowe, rzadziej występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z pacjentami, u których nie pojawiły się przeciwciała przeciwleukowe (8,6% vs 16,2%). U 0,4% pacjentów przyjmujących alirokumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie/150 mg co 2 tygodnie co najmniej raz pojawiły się przeciwciała neutralizujące (NAb), nie zaobserwowano spadku skuteczności u tych pacjentów; nie zaobserwowano NAb u pacjentów z grupy kontrolnej.

Dane dotyczące immunogenności w dużym stopniu zależą od czułości i swoistości oznaczenia ADA.

Komunikaty URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejskiej Agencji Leków) i FDA (Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków)

Nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie bezpieczeństwa stosowania alirokumabu na stronie FDA, URPL oraz EMA.

Na stronie EMA odnaleziono jedynie informację, że ALI objęty jest dodatkowym monitoringiem bezpieczeństwa jak wszystkie nowe leki biologiczne, zgodnie z dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 15 grudnia 2010.

Źródło: Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniająca – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_pl.pdf

4.3. Komentarz Agencji

Skuteczność

Jako główne badania oceniające skuteczność wnioskowanej terapii wykorzystano badanie ODYSSEY HIGH FH dla populacji pacjentów leczonych farmakologicznie oraz ODYSSEY ESCAPE u pacjentów stosujących LDL-aferezę.

PACJENCI LECZENI FARMAKOLOGICZNIE

W badaniach nie analizowano żadnych twardych punktów końcowych takich jak np. OS.

Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D

Wg danych załączonych przez wnioskodawcę, w badaniu HIGH FH **nie wykazano znamiennej statystycznie wpływu dołączenia ALI na jakość życia pacjentów** ocenianą wg kwestionariusza EQ-5D.

Zmiana stężenia LDL-C

Populacja badania HIGH FH to pacjenci z heFH oraz wysokim wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 160 mg/dl. Wyniki z 24, 52 i 78 tygodnia obserwacji pokazują, że włączenie **ALI w porównaniu z placebo prowadzi do znamiennej statystycznie większej procentowej redukcji stężenia LDL-C oraz zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania docelowych wartości stężenia LDL-C**. ALI uzyskało lepsze wyniki niż PLC w odniesieniu do innych punktów końcowych odzwierciedlających kontrolę stężenia LDL-C, w tym: bezwzględnej redukcji stężenia LDL-C (WMD=-75,3 [-98,4; -52,2] w 24 tyg.).

Według wnioskodawcy, analiza warstwowa przedstawiona w badaniu HIGH FH wykazała dodatkowo, że korzyść z wdrożenia ALI do dotychczasowego leczenia, rozumiana jako procentowa zmiana stężenia LDL-C, uzyskiwana była bez względu na wyjściowy poziom LDL-C (<190 mg/dl lub ≥ 190 mg/dl) oraz stosowanie terapii z wykorzystaniem EZE na początku badania. Należy jednak podkreślić, że dane dla podgrup <190 mg/dl lub ≥ 190 mg/dl nie zostały odnalezione w publikacjach załączonych przez wnioskodawcę.

Nie podano źródła danych w metaanalizie dla badań ODYSSEY FHI 24, FHII 24 oraz LONG TERM – dane te nie zostały odnalezione w publikacjach załączonych przez wnioskodawcę. Uniemożliwia to weryfikację wiarygodności i poprawności danych. **Metaanaliza wyników 4 badań raportujących procentową redukcję stężenia LDL-C u chorych z heFH oraz wysokim wyjściowym stężeniem LDL-C (≥ 160 mg/dl; faktyczne średnie wyjściowe**

stężenie LDL-C we włączonych podgrupach: ≥ 198 mg/dl) wykazała znamiennej statystycznie przewagę ALI względem PLC w odniesieniu do ocenianego parametru. Oceny dokonano w 24. tygodniu leczenia (WMD = -49,51% [-59,01; -40,00]).

Uzyskany wynik obarczony był znamiennej heterogenicznością, której potencjalną przyczynę mogły stanowić raportowane uchybienia w przestrzeganiu zasad GCP (good clinical practice – dobrej praktyki klinicznej) w niektórych ośrodkach badania HIGH FH. Analiza wrażliwości uwzględniająca wynik po wykluczeniu pacjentów rekrutowanych przez wspomniane ośrodki skutkowałą redukcją poziomu heterogeniczności a uzyskany wynik był spójny z wynikiem kumulacji w wariancie podstawowym (WMD = -51,78% [-59,40; -44,16]). Potencjalny wpływ na heterogeniczność między badaniami mógł mieć również odmienny sposób dawkowania w badaniach FHI oraz FHII, w których leczenie ALI rozpoczęto od niższej dawki (75 mg Q2W), którą następnie zwiększano do 150 mgQ2W.

PACJENCI LECZENI LDL-AFEREZA

Jakość życia w skali WB-Q22

W badaniu nie odnotowano istotnego statystycznie wpływu terapii ALI na jakość życia pacjentów z heFH poddawanych zabiegowi LDL-aferezy.

Zmiana stężenia LDL-C

Wyniki badania ESCAPE przeprowadzonego w populacji pacjentów z heFH leczonych LDL-aferezą wskazują, iż dołączenie ALI do dotychczasowego postępowania (zamiast PLC) prowadziło do znamiennej statystycznie poprawy kontroli stężenia LDL-C w 6. tyg. terapii, gdy wszyscy pacjenci otrzymywali nadal zabiegi LDL-aferezy; korzyść z jego stosowania utrzymywała się do końca badania.

W grupie ALI w porównaniu z PLC **stwierdzono znamiennej statystycznie większą procentową redukcję stężenia LDL-C (LSMD = -46,4 [-62,3;-30,5])**, co wiązało się z niższymi bezwzględными wartościami uśrednionego stężenia LDL-C w okresie między zabiegami.

W trakcie badania wdrożenie ALI do terapii LDL-aferezą pozwalało na uzyskanie 30-procentowej uśrednionej redukcji LDL-C u większości badanych, efekt ten zaobserwowano u jednego pacjenta otrzymującego PLC w 6. tyg. leczenia (nie został on potwierdzony w późniejszej ocenie). Co najmniej 50-procentową uśrednioną redukcję stężenia LDL-C w grupie ALI raportowano u 63% i 44% chorych, odpowiednio po 6. i 18. tyg. leczenia. Tak zdefiniowany efekt nie wystąpił u żadnego z pacjentów otrzymujących PLC w całym okresie badania. Szansa uzyskania takiej redukcji była w grupie ALI vs PLC prawie 30-krotnie wyższa po 6 tyg. leczenia i prawie 20-krotnie wyższa po 18 tyg. leczenia.

Pomiędzy 7. a 18. tyg. badania ponad połowa pacjentów leczonych ALI całkowicie zaprzestała stosowania LDL-aferezy, podczas gdy w grupie PLC u połowy chorych zabieg ten nadal wykonywano z częstością co najmniej 83% w stosunku do planowanej częstości zabiegu. Oszacowana różnica zaobserwowanych efektów wskazuje, iż wdrożenie ALI do terapii LDL-aferezą w porównaniu z PLC u przeciętnego pacjenta pozwoli na **75-procentową** redukcję częstości zabiegów aferezy.

Analiza redukcji planowanej częstości LDL-aferez wykazała, iż w grupie ALI 63% chorych całkowicie zaprzestało przyjmowania zabiegów; wszyscy pacjenci otrzymujący PLC kontynuowali LDL-aferezę z różną częstością. ALI w porównaniu z PLC zwiększało prawdopodobieństwo całkowitego zaprzestania LDL-aferezy oraz zwiększało odsetek chorych, u których częstość LDL-aferezy zredukowano o co najmniej 50%. Wyniki te były istotne statystycznie.

Bezpieczeństwo

PACJENCI LECZENI FARMAKOLOGICZNIE

TEAE ogółem

Dołączenie ALI do dotychczasowej terapii hipolipemizującej charakteryzuje się porównywalnym do PLC (dodanym do LLT) ryzykiem wystąpienia TEAE ogółem (zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, treatment emergent adverse events), w tym zdarzeń o ciężkim nasileniu (SAE), TEAE prowadzących do przerwania terapii oraz zgonu. W grupie leczonej ALI obserwowano natomiast większą utratę pacjentów z badania ogółem, niezależnie od przyczyny (**RR = 1,16 [1,03; 1,32]** - wynik istotny statystycznie, NNH = 29 (15; 270)). Z badania zostało utraconych aż **27% pacjentów**.

TEAE o szczególnej istotności klinicznej

Dane przedstawione w analizie wnioskodawcy wskazują, że dołączenie ALI do dotychczasowej terapii hipolipemizującej charakteryzuje się porównywalnym do PLC (dodanym do LLT) ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego: zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca niezakończony zgonem, śmiertelny udar niedokrwienny, udar niedokrwienny niezakończony zgonem oraz niestabilną dławicę piersiową wymagającą hospitalizacji (MACE) i MACE+ poszerzonego dodatkowo o hospitalizację z powodu zastoinowej niewydolności serca o podłożu wieńcowym i rewaskularyzację tętnic wieńcowych spowodowaną udarem.

Kumulacja wyników badań ODYSSEY FHI, FHII, HIGH FH oraz LONG TERM nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia (lub pogorszenia) cukrzycy, zaburzeń neurokognitywistycznych, zaburzeń funkcjonowania wątroby (głównie związanych z nieprawidłowościami w aktywności enzymów wątrobowych), uogólnionych reakcji alergicznych i reakcji w miejscu podania, a także bólu mięśni i pogorszenia wyników badań laboratoryjnych.

PACJENCI LECZENI LDL-AFEREZĄ

Dołączenie ALI do terapii LDL-aferezą charakteryzowało się podobnym do PLC profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka występowania TEAE ogółem, w tym zdarzeń o ciężkim nasileniu (SAE), TEAE prowadzących do przerwania terapii oraz zgonu. W trakcie badania w żadnej z grup nie stwierdzono zgonów, a ryzyko utraty z badania było porównywalne pomiędzy ramionami.

TEAE o szczególnej istotności klinicznej

Ryzyko wystąpienia TEAE o szczególnej istotności klinicznej było większe w ramieniu ALI niż PLC. W grupie ALI stwierdzono ból mięśni u 4 pacjentów, reakcje w miejscu podania u jednego chorego oraz wzrost aktywności kinazy kreatyninowej u 3 badanych, z kolei w grupie PLC raportowano ból mięśni u jednego uczestnika badania.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez Agencję. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania **alirokumabu** w ramach programu lekowego „**Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)**”, jako terapii dodanej do skojarzonej terapii hipolipemizującej (lipid-lowering therapy, LLT) z wykorzystaniem statyn w połączeniu z ezetymibem, w porównaniu do dotychczasowego sposobu postępowania, u chorych spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy, w tym u pacjentów korzystających z LDL-aferezy.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (ze względu na przywołane w analizie klinicznej różnice w efektywności porównywanych substancji czynnych).

Porównywane interwencje

- Alirokumab (+ wysokie dawki statyn + ezetymib) vs terapia podstawowa, rozumiana jako wysokie dawki statyn + ezetymib, w populacji pacjentów kwalifikujących się do LDL-aferezy, lecz jej niestosujących.
- Alirokumab (+ wysokie dawki statyn + ezetymib + LDL-afereza) vs terapia podstawowa, rozumiana jako LDL-afereza w połączeniu z wysokimi dawkami statyn i ezetymibem w populacji pacjentów stosujących bazowo LDL-aferezę.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ); perspektywę wspólną uwzględniono jako wariant analizy wrażliwości.

Horyzont czasowy

Dożywotni (a w praktyce 45-47 letni).

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

W modelu wykonanym w programie MS Excel wyodrębniono następujące główne stany zdrowia:

- początkowy;
- ostre zespoły wieńcowe – w tym zawał mięśnia sercowego oraz niestabilna dusznica bolesna wymagająca hospitalizacji;
- niedokrwienny udar mózgu;
- rewaskularyzacja;
- zgon z powodów sercowych;
- zgon z powodów innych niż choroby układu krążeniowego.

Prawdopodobieństwa przejść określono na podstawie poziomu LDL-C, wieku pacjentów, śmiertelności bazowej wyznaczonej przy wykorzystaniu tablic trwania życia oraz ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych zgodnie z elektroniczną bazą danych medycznych UK THIN.

Cała kohorta rozpoczyna modelowanie ze stanu „Stabilny”. W każdym kolejnym cyklu pacjenci mogą zmienić stan modelu w przypadku wystąpienia jednego z wyodrębnionych w modelu zdarzeń sercowo-naczyniowych. W przypadku wykonania rewaskularyzacji naczyń krwionośnych pacjent trafia do stanu „Rewaskularyzacja

(stabilny)". W przypadku zdiagnozowania ostrych zespołów wieńcowych lub zawału mięśnia sercowego chorzy zmieniają stan na „ACS (≤ 1 rok)” (ACS – ostry zespół wieńcowy). Ponieważ stan zdrowia i koszty ponoszone na leczenie pacjentów po zawale mięśnia sercowego są zmienne w czasie, wprowadzono dwa stany tunelowe, tj. „ACS (1-2 lata)” i „ACS (stabilny)”, przeznaczone dla pacjentów, u których zdarzenia sercowe wystąpiły więcej niż rok, a mniej niż dwa lata wcześniej oraz co najmniej 2 lata wcześniej. Analogiczne stany wprowadzono w przypadku wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu („IS (≤ 1 rok)”, „IS (1-2 lata)”, „IS (stabilny)”).

Długość cyklu modelu wynosi rok; zastosowano korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów/Inne założenia

Zgodnie z programem lekowym, populację docelową analizy stanowią chorzy dorośli z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH) (> 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network), spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia LDL-aferezą: LDL-C ≥ 300 mg/dl lub LDL-C ≥ 200 mg/dl w przypadku chorych z udokumentowaną chorobą wieńcową; pomimo stosowania diety i intensywnego leczenia statynami i ezetymibem (przez 6 miesięcy, a w przypadku terapii skojarzonej przez miesiąc), stosujący lub niestosujący LDL-aferezę.

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. Ostatecznie w analizie podstawowej wykorzystano dane dotyczące populacji z wyjściowym poziomem LDL-C ≥ 200 z co najmniej prawdopodobną diagnozą heFH (6+ punktów według skali Dutch Lipid Clinic Network). Charakterystykę populacji zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Charakterystyka populacji wejściowej

Populacja	Średni wiek	Odsetek mężczyzn	Odsetek cukrzyków	Bazowy poziom LDL-C [mg/dL]
heFH, prewencja wtórna				
heFH, prewencja pierwotna				

Ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVE) w zależności od populacji, bazowego poziomu stężenia LDL-C, wieku oraz stanu zdrowia przyjęto takie jak w modelu oryginalnym, a więc pochodzące z bazy UK THIN. Zmodyfikowano przy tym założenia dla populacji heFH z prewencją wtórną, przyjmując bazowe prawdopodobieństwa CVE za publikacją Mohrschladt 2003 (jak w analizie NICE gdzie uznano, że charakterystyka pacjentów z heFH z chorobą wieńcową w bazie UK THIN nie jest w pełni adekwatna dla ocenianej populacji pacjentów). Bazowe roczne prawdopodobieństwa CVE zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Bazowe roczne prawdopodobieństwa CVE

Prawdopodobieństwo CVE	heFH (prewencja pierwotna)		heFH (prewencja wtórna)
	UK THIN		Mohrschladt 2003
Źródło			
Status cukrzycy	Z cukrzycą	Bez cukrzycy	Wszyscy
Łączne ryzyko CVE	2,53%	1,70%	11,50%
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	0,67%	0,80%	2,60%
Niestabilna choroba wieńcowa	0,27%	0,27%	4,60%
Ostre zespoły wieńcowe	0,93%	1,07%	7,20%
Rewaskularyzacja	0,07%	0,27%	2,86%
Niedokrwienny udar mózgu niezakończony zgonem	0,53%	0,13%	0,30%
Zgon z powodu CVE	1,00%	0,20%	1,20%

Prawdopodobieństwo bazowe w przypadku przejścia do stanu po wystąpieniu zdarzenia sercowo-naczyniowego zmienia się na ryzyko wystąpienia kolejnych CVE.

Efektywność interwencji

Należy podkreślić, że **nie wykazano bezpośrednio 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**.

Odnosnie wpływu interwencji na redukcję stężenia poziomu LDL-C brak jest danych dla populacji docelowej analizy – uwzględnione zostały dane dla podgrupy pacjentów z badań ODYSSEY z wyjściowym poziomem LDL-C ≥ 160 mg/dl.

Dla populacji pacjentów otrzymujących wyłącznie farmakologiczną terapię hipolipemizującą 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 terapii – o **49,51%** (średnia ważona różnica procentowej redukcji LDL-C w ramieniu ALI i ramieniu terapii podstawowej). Według analizy klinicznej wynik ten był obciążony znaczną heterogenicznością. Wynik dotyczy 24 tygodnia terapii i założono, że utrzymuje się on stale w czasie przy dożywotnim stosowaniu leczenia. Przyjęto taką samą wartość w przypadku chorych bez i z chorobą wieńcową. W przypadku stosowania terapii bazowej założono **brak redukcji stężenia LDL-C**.

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.

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 stosowanym leczeniem – o 87,4% w przypadku alirokumabu i 19,6% w przypadku terapii podstawowej. Podano, że wielkości te pochodzą z badania ODDYSEY ESCAPE, ale w publikacjach i prezentacji do tego badania **brak takich wielkości**. W publikacjach, 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 redukcję częstości zabiegów LDL-aferezy. Pomiedzy 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.

Wpływ obniżenia stężenia LDL-C na prawdopodobieństwo zdarzeń sercowo-naczyniowych określono niezależnie od leczenia, w oparciu o metaanalizę badań klinicznych dla statyn (Cholesterol Treatment Trialists 2012 – CTT 2012). Brak było danych odnośnie niestabilnej dusznicy piersiowej, więc przyjęto wartość dla zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem. Wartość RR dla niedokrwiennego udaru mózgu przyjęto na podstawie nowszej publikacji opisującej metaanalizę CTT 2012 – CTT 2015 (nowsza publikacja nie zawierała więcej informacji wpływających na wartości zastosowane w analizie).

W publikacji CTT 2012/2015 raportowano ryzyko względne redukcji stężenia LDL-C na jednostkę zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zmianę częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od stężenia LDL-C opisano przy pomocy zależności:

$$E_i = E_{oi} \alpha_i (L_o - L)$$

gdzie:

L_o , L – odpowiednio bazowe oraz zredukowane stężenie LDL-C [mmol/L]

E_{oi} , E_i – roczne prawdopodobieństwo wystąpienia i-tego zdarzenia sercowo-naczyniowego odpowiednio przy bazowym LDL-C L_o oraz zredukowanym stężeniu cholesterolu L

α_i – ryzyko względne redukcji stężenia LDL-C na jednostkę dla i-tego zdarzenia sercowo-naczyniowego

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące ryzyka względnego redukcji stężenia cholesterolu na jednostkę zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględnionych w analizie.

Tabela 32. Ryzyko względne redukcji stężenia LDL-C na CVE – analiza podstawowa (na podstawie CTT)

Zdarzenie sercowo-naczyniowe	Średnia [95% CI]
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	0,74 [0,71-0,77]
Rewaskularyzacja	0,76 [0,73-0,78]
Udar niedokrwienny mózgu	0,80 [0,75-0,86]
Zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych	0,88 [0,84-0,91]

Uwzględniono zmianę ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych związaną z wiekiem w ten sposób, że prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń przypisane do bazowego wieku korygowane jest corocznie o HR równy 1,03 w przypadku zdarzeń sercowo-naczyniowych niezwiązanych ze zgonem oraz o HR równy 1,05 w przypadku zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych (na podstawie Framingham Heart Study).

Odnośnie śmiertelności, w populacji heFH z prewencją wtórną przyjęto zwiększone prawdopodobieństwo zgonu z powodu CVE – w celu uwzględnienia większej śmiertelności chorych po co najmniej dwóch zawałach mięśnia sercowego w porównaniu do pacjentów po jednym zawałach, dla populacji z heFH z prewencją wtórną prawdopodobieństwa zgonu z powodu CVE oraz ostrego zespołu wieńcowego dla wszystkich stanów po ostrym zespole wieńcowym przemnożono przez 3/2. Prawdopodobieństwa zgonu niezwiązanego ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi ustalono z podziałem na płeć wg danych Głównego Urzędu Statystycznego, skorygowanych o proporcję zgonów niezwiązanych z chorobami układu krążenia ustaloną na podstawie danych dotyczących odsetka zgonów z powodu chorób układu krążenia prezentowanych w formie przedziałów 5-letnich w Roczniku Demograficznym 2016.

Dyskontynuacja leczenia

W związku z kryteriami zakończenia udziału w programie, pacjenci zaprzestają leczenia alirokumabem w przypadku stwierdzenia braku jego skuteczności po 3 miesiącach leczenia, co jest rozumiane jako redukcja stężenia LDL-C o <30% w stosunku do wartości wyjściowej określonej:

- przed rozpoczęciem procedury LDL-aferezy w przypadku pacjentów, u których była ona stosowana w chwili włączenia do programu lekowego
- w momencie włączenia do programu lekowego, w przypadku pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni LDL-aferezą.

Odsetek pacjentów stosujących alirokumab z redukcją stężenia LDL-C < 30% oszacowano na podstawie redukcji stężenia LDL-C, przy założeniu, że parametr ten ma rozkład normalny, a jego odchylenie standardowe stanowi połowę średniej redukcji stężenia LDL-C. Wyznaczono, że odsetek pacjentów kończących leczenie wynosi 21,53% w przypadku populacji niestosującej LDL-aferezy i 23,98% w przypadku pacjentów stosujących LDL-aferezę. W przypadku zaprzestania stosowania alirokumabu stosowana jest terapia podstawowa. W ramieniu komparatora założono, że wszyscy pacjenci kontynuują leczenia – mimo, że nie przynosi ono zamierzonych celów terapeutycznych.

Należy przy tym zwrócić uwagę, że wykonywanie zabiegu LDL-aferezy może zaburzyć wykonywany pomiar skuteczności leczenia alirokumabem. Kryteria programu lekowego są również niejasne, ponieważ w przypadku pacjentów stosujących LDL-aferezę pomiar wartości wyjściowej ma być wykonany „przed rozpoczęciem procedury LDL-aferezy”. Nie wiadomo o który z możliwych zabiegów LDL-aferezy chodzi, kiedy został on wykonany w stosunku do włączenia do programu i rozpoczęcia leczenia alirokumabem i czy wynik pomiaru został zarejestrowany i przechowany.

Użyteczności stanów zdrowia

Bazową użyteczność zróżnicowano ze względu na charakterystykę pacjentów – 1,00 w przypadku prewencji pierwotnej i 0,916 w przypadku prewencji wtórnej, wg publikacji Ara 2010. Są to wartości bardzo wysokie, wyższe niż stwierdzone w populacji generalnej dla Polski (Golicki 2015). Występowanie zdarzeń w modelu związane jest ze spadkiem użyteczności (spadek nie występuje w przypadku rewaskularyzacji), zróżnicowanym dla stanów ostrych i przewlekłych (stanom zdrowia, w których CVE wystąpiło w przeciągu roku, przypisano wartości dla stanów ostrych, natomiast stanom zdrowia, gdzie CVE wystąpiło co najmniej rok wcześniej, przypisano wartości dla stanów przewlekłych). Spadki użyteczności zaczerpnięto z publikacji Ara 2010 dotyczącej wyników ankiety przeprowadzonej w Wielkiej Brytanii od 2003 do 2006 roku – wyniki mogą być już mało aktualne. Uwzględniono również spadek użyteczności w związku z wiekiem chorych.

Wartości użyteczności dla stanów przewlekłych i ostrych uwzględnione w analizie zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wartości użyteczności dla stanów przewlekłych oraz ostrych uwzględnione w analizie

Scenariusz	Zdarzenia sercowo naczyniowe	Mnożniki użyteczności		Źródło
		Stan ostry	Stan przewlekły	
Prewencja pierwotna	Stan po zawale mięśnia sercowego niezakończonym zgonem	0,758	0,897	Ara 2010
	Stan po niestabilnej duszniczy bolesnej niezakończonym zgonem	0,758	0,951	
	Stan po udarze niedokrwinnym mózgu niezakończonym zgonem	0,768	0,815	
Prewencja wtórna	Stan po zawale mięśnia sercowego niezakończonym zgonem	0,758	0,897	
	Stan po niestabilnej duszniczy bolesnej niezakończonym zgonem	0,758	0,951	
	Stan po udarze niedokrwinnym mózgu niezakończonym zgonem	0,767	0,814	

Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne:

- koszty interwencji;
- koszty terapii podstawowej;
- koszty monitorowania leczenia;
- koszty leczenia ostrych zespołów wieńcowych;
- koszty leczenia niedokrwinnego udaru mózgu;
- koszty rewaskularyzacji;
- koszty hospitalizacji zakończonej zgonem spowodowanym CVE.

Koszty leczenia pacjentów, u których wystąpiły ostre zespoły wieńcowe (co odpowiada stanom: „ACS (≤ 1 rok)”, „ACS (1-2 lata)” oraz „ACS (stabilny)”) równe są średniej ważonej kosztów leczenia zawału serca i niestabilnej duszniczy bolesnej wymagającej hospitalizacji w proporcji odpowiednio 64,29% i 35,71%, którą przyjęto w oparciu o dane z bazy UK THIN. U części osób w stanach odpowiadających ostrym zespołom wieńcowym oraz niedokrwinnemu udarowi mózgu naliczono koszty rewaskularyzacji bez faktycznej zmiany stanu modelu (z wskazanych stanów nie ma możliwości przejścia do stanu rewaskularyzacji).

Cena zbytu netto opakowania produktu Praluent (2 wstrzykiwacze po 150 mg) pochodzi od wnioskodawcy i wynosi [redacted] netto, czyli [redacted] brutto, co daje roczny koszt terapii alirokumabem w wysokości [redacted] zł w wariantcie bez RSS przy dawkowaniu 150 mg raz na dwa tygodnie. W wariantcie z RSS ([redacted]) koszt roczny terapii wynosi [redacted].

W analizie założono stałe dawkowanie statyn i ezetymibu w czasie (maksymalne dawki określone w kryteriach włączenia do programu lekowego). Roczny koszt statyn oraz ezetymibu oszacowano na podstawie danych NFZ raportowanych na portalu Ikar Pro. W opcji bez uwzględnienia RSS średni koszt farmakoterapii obliczony został jako średnia cena za LDD ważona wielkością sprzedaży w okresie od lutego 2016 do stycznia 2017 r. W wariantcie z RSS uwzględniono dane z komunikatów DGL za okres luty 2016 – styczeń 2017 r. Ze względu na błędy w raportowaniu bądź inne względy (zmiany limitu finansowania, darmowe leki dla kombatantów, obecność statyn i ezetymibu na wykazie leków „75+” w okresie wrzesień 2016-kwiecień 2017 r.) koszty farmakoterapii w wariantcie z RSS są **wyższe** niż w wariantcie bez RSS. Roczne koszty farmakoterapii zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 34. Roczne koszty farmakoterapii

Terapia podstawowa	Scenariusz	Roczny koszt		
		NFZ – WLR [zł]	NFZ - DGL [zł]	NFZ + pacjent - WLR [zł]
Wysokie dawki statyn	Analiza podstawowa	69,60	70,74	166,03
Ezetymib (Ezetrol)	Analiza podstawowa	1 312,55	1 320,81	1 875,04

WLR – wykaz leków refundowanych

Znaczne są koszty zabiegu LDL-aferezy. Koszt ten określono na podstawie świadczenia *Hospitalizacja związana z LDL-aferezą* – średni koszt jednostkowego świadczenia to 5 616,00 zł.

Koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych, tj. zawału serca, niestabilnej duszniczy bolesnej oraz rewaskularyzacji określono na podstawie danych i statystyk NFZ, uwzględniając koszty hospitalizacji, leczenia ambulatoryjnego oraz farmakoterapii. Podsumowanie uwzględnionych kosztów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 35. Koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględnione w analizie podstawowej - z uwzględnieniem RSS/bez RSS

Zdarzenia sercowo-naczyniowe	Koszt zdarzenia	Inkrementalny koszt – 1. rok po zdarzeniu	Inkrementalny koszt – 2. rok po zdarzeniu	Inkrementalny koszt – 3. rok po zdarzeniu
Ostre zespoły wieńcowe ^a	10 656,81	2 458,00/2 461,82	2 409,19/2 413,01	2 409,19/2 413,01
Niedokrwienny udar mózgu	7 400,26	8 901,93/8 902,31	432,01/432,38	432,01/432,38
Rewaskularyzacja	20 883,56	-	-	-
Zgon w wyniku CVE	4 026,49	-	-	-

^a przy założeniu, że zawały serca i niestabilna dusznica bolesna stanowią odpowiednio 64,29% i 35,71% udziałów w ACS
ACS – ostry zespół wieńcowy, CVE – zdarzenia sercowo-naczyniowe

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ (wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone) dla porównania ALI + terapia podstawowa vs. terapia podstawowa. Wariant z RSS w przypadku komparatora uwzględnia ceny wg komunikatów DGL (które paradoksalnie sugerują, że ceny rzeczywiste są wyższe niż wynikające z wykazu leków refundowanych).

Terapia podstawowa = farmakoterapia

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez/z RSS

Parametr	Prewencja pierwotna		Prewencja wtórna	
	ALI	Terapia podstawowa	ALI	Terapia podstawowa
Koszt ALI [zł]				
Koszt terapii podstawowej [zł]				
Koszty monitorowania [zł]				
Koszt kwalifikacji do leczenia [zł]				
Koszt leczenia ostrych zespołów wieńcowych [zł]				
Koszt leczenia niedokrwiennego udaru mózgu [zł]				
Koszt rewaskularyzacji [zł]				
Koszt zgonów spowodowanych CVE [zł]				
Koszt całkowite [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt [LYG]				

Parametr	Prewencja pierwotna		Prewencja wtórna	
	ALI	Terapia podstawowa	ALI	Terapia podstawowa
Efekt inkrementalny [QALY]				
Efekt inkrementalny [LYG]				
ICUR [zł/QALYG]	344 120 /		264 105 /	
ICER [zł/LYG]	312 239 /		219 911 /	

Terapia podstawowa = LDL-afereza + farmakoterapia

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez/z RSS

Parametr	Prewencja pierwotna		Prewencja wtórna	
	ALI	Terapia podstawowa	ALI	Terapia podstawowa
Koszt ALI [zł]				
Koszt terapii podstawowej [zł]				
Koszt zabiegów LDL-aferezy [zł]				
Koszty monitorowania [zł]				
Koszt kwalifikacji do leczenia [zł]				
Koszt leczenia ostrych zespołów wieńcowych [zł]				
Koszt leczenia niedokrwiennego udaru mózgu [zł]				
Koszt rewaskularyzacji [zł]				
Koszt zgonów spowodowanych CVE [zł]				
Koszty całkowite [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt [LYG]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
Efekt inkrementalny [LYG]				
ICUR [zł/QALYG]	ALI dominuje		ALI dominuje	
ICER [zł/LYG]	ALI dominuje		ALI dominuje	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie alirokumabu obok terapii podstawowej zamiast terapii podstawowej **nie jest kosztowo-użyteczne**, jeśli pod pojęciem **terapii podstawowej rozumiana jest sama farmakoterapia**. Wówczas alirokumab jest skuteczniejszy i droższy od terapii podstawowej, a wartość współczynnika ICUR wynosi w wariacie bez RSS 344 120 zł w przypadku prewencji pierwotnej oraz 264 105 zł w przypadku prewencji wtórnej, zaś w wariacie z RSS jest to odpowiednio [redacted] zł i [redacted] zł.

W sytuacji gdy terapią podstawową jest **farmakoterapia w zestawieniu z zabiegami LDL-aferezy**, wyniki analizy sugerują, że alirokumab dodany do terapii podstawowej jest interwencją skuteczniejszą i tańszą niż terapia podstawowa, a więc **dominującą**.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (134 514 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- a) w przypadku gdy terapię podstawową stanowi jedynie farmakoterapia:
 - ██████████ w przypadku prewencji pierwotnej;
 - ██████████ w przypadku prewencji wtórnej;
- b) w przypadku gdy terapię podstawową stanowi farmakoterapia z zabiegami LDL-aferezy, cena progowa jest wyższa od wnioskowanej (w tym wariancie ALI dominuje) i wynosi:
 - 6 863,91 zł w przypadku prewencji pierwotnej;
 - 6 777,07 zł w przypadku prewencji wtórnej.

Proponowana cena zbytu netto to ██████████ zł, a zatem cena proponowana jest **wyższa** od progowej w wariancie gdy terapię podstawową jest farmakoterapia. Oby osiągnąć cenę progową konieczne jest obniżenie ceny o ██████████ w przypadku prewencji pierwotnej i ██████████ w przypadku prewencji wtórnej.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza deterministyczna

Alirokumab dodany do terapii podstawowej vs terapia podstawowa nie jest opcją kosztowo-użyteczną w żadnym wariancie analizy wrażliwości jeżeli terapię podstawową jest farmakoterapia.

Wartość współczynnika ICUR rośnie najznacznie w przypadku skrócenia horyzontu czasowego do 2 lat (aż do kwoty 8 058 450 zł bez RSS/ ██████████ zł z RSS w przypadku prewencji pierwotnej oraz 2 351 817 zł bez RSS/ ██████████ zł z RSS w przypadku prewencji wtórnej). Największy spadek ma miejsce w przypadku przyjęcia alternatywnego ryzyka względnego redukcji poziomu LDL-C dla CVE (do kwoty 224 146 zł bez RSS/ ██████████ zł z RSS w przypadku prewencji pierwotnej oraz 152 075 zł bez RSS/ ██████████ zł z RSS w przypadku prewencji wtórnej).

Jeżeli terapię podstawową jest farmakoterapia z zabiegami LDL-aferezy ALI jest terapią dominującą w każdym z wariantów analizy wrażliwości.

Analiza probabilistyczna

Jeżeli terapię podstawową jest farmakoterapia, prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności alirokumabu wynosi **0%**.

Jeżeli terapię podstawową jest farmakoterapia + zabiegi LDL-aferezy, prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności alirokumabu wynosi:

- **88,8%**/ ██████████ w przypadku prewencji pierwotnej w wariancie odpowiednio bez i z RSS;
- **89,4%**/ ██████████ w przypadku prewencji wtórnej w wariancie odpowiednio bez i z RSS.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Dane uwzględnione w analizie dotyczą populacji szerszej niż wnioskowana.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania przy braku długoterminowych danych klinicznych. Powoduje to, że wyniki analizy są obciążone bardzo znaczną niepewnością.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Uwzględnione wartości użyteczności (dla populacji brytyjskiej) mogą nie odpowiadać populacji polskiej.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Przeprowadzona analiza cechuje się licznymi ograniczeniami, mianowicie w przypadku struktury i założeń modelu:

- struktura modelu nie uwzględnia wszystkich potencjalnie istotnych stanów, jak np. przemijający atak niedokrwienny lub stabilna dławica piersiowa;
- model ma ograniczone możliwości uwzględnienia następujących po sobie zdarzeń sercowo-naczyniowych, 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);
- w modelu nie uwzględniono leczenia zdarzeń niepożądanych spowodowanych przez stosowane leczenie.

Wątpliwości wokół przyjętych parametrów modelu omówiono dodatkowo w rozdziale *Ocena danych wejściowych do modelu*.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe do modelu obciążone są licznymi ograniczeniami:

- model opiera się – podobnie jak inne modele dla hipercholesterolemii – na analizie wpływu zastosowanego leczenia na wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych, jednak brak jakichkolwiek danych dotyczących wpływu interwencji ocenianej na ryzyko wystąpienia tych zdarzeń – analizę przeprowadzono w oparciu o surogat (redukcja stężenia poziomu LDL-C we krwi). Wnioskodawca przedstawił literaturę dowodzącą korelacji pomiędzy stężeniem LDL-C a ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wpływ obniżenia stężenia LDL-C na prawdopodobieństwo zdarzeń sercowo-naczyniowych określono niezależnie od leczenia, w oparciu o metaanalizę badań klinicznych dla statyn;

- ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVE) przyjęto takie jak w modelu oryginalnym, wykorzystanym do oceny przez NICE dla populacji brytyjskiej. Brak jakichkolwiek danych dla populacji polskiej i nie wiadomo czy zastosowane dane są transferowalne na polskich pacjentów. Dodatkowo, z oceny NICE wynika, że pacjenci uwzględnieni w brytyjskiej bazie THIN, z której zaczerpnięto dane o ryzykach sercowo-naczyniowych w przypadku prewencji pierwotnej, nie odpowiadają w pełni charakterystyką populacji ocenianej – m. in. nie przyjmowali oni statyn w optymalnych/maksymalnie tolerowanych dawkach. Pacjenci leczeni maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn mogliby mieć inny wyjściowy poziom LDL-C. Wątpliwości odnośnie danych z bazy UK THIN budzi również fakt, że roczne prawdopodobieństwa 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. Podział na chorych z cukrzycą i bez cukrzycy uwzględniono przy tym w analizie podstawowej tylko w przypadku prewencji pierwotnej, ale już nie wtórnej, w przypadku której nie korzystano z bazy UK THIN lecz publikacji Mohrschladt 2003 uznanej w tym przypadku za właściwszą przez NICE dla populacji brytyjskiej, nie wiadomo jednak jak dane w niej zawarte – a dotyczące pacjentów tylko z jednego, holenderskiego ośrodka - mają się do populacji polskiej (i które źródło byłoby właściwsze dla populacji rodzimej). Dane w publikacji Mohrschladt 2003 pochodzą ponadto z ankiet przeprowadzonych wśród pacjentów, którzy zgłosili się do kliniki leczenia hipercholesterolemii pomiędzy 1988 a 1997 r., podczas gdy obecna sytuacja może być już znacznie zmieniona;

- 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. Według analizy klinicznej wynik metaanalizy był obciążony znaczną heterogenicznością. Uwzględniono również dane dla populacji szerszej niż wnioskowana (pacjenci z wyjściowym LDL-C ≥ 160 mg/dl);

- założono, że wpływ alirokumabu na redukcję stężenia LDL-C jest **stały w czasie** w dożywotnim horyzoncie czasowym. Przyjęto także taki sam efekt w przypadku chorych bez i z chorobą wieńcową – publikacje nie różnicują tych populacji ani nie podają jaki odsetek uczestników badania należał do grupy stosującej prewencję pierwotną a jaki wtórną;

- szczególne wątpliwości budzą wyniki analizy, w której alirokumab ma być stosowany jako terapia dodana do terapii podstawowej złożonej z farmakoterapii i zabiegów LDL-aferezy vs sama terapia podstawowa. Dla określenia skuteczności alirokumabu w populacji pacjentów leczonych LDL-aferezą wykorzystano 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 uznano za stały w czasie. W przypadku LDL-aferezy należy zwrócić uwagę, że 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. Niska jest też jakość badania ODYSSEY ESCAPE charakteryzującego się małą liczebnością uczestników (N=62), szerszą od docelowej włączoną populacją pacjentów (patrz analiza kliniczna) i bardzo krótkim okresem obserwacji.

Dodatkowo, 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 stosowanym leczeniem – o 87,4% w przypadku alirokumabu i 19,6% w przypadku terapii podstawowej. Podano, że wielkości te pochodzą z badania ODDYSEY ESCAPE, ale w publikacjach i prezentacji do tego badania **brak takich wielkości**. W publikacjach, 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 redukcję częstości zabiegów LDL-aferezy. Pomiedzy 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.

Z tych wszystkich względów wyników analizy sugerujących, że alirokumab dodany do LDL-aferezy i farmakoterapii dominuje nad tak zdefiniowaną terapią podstawową nie można uznać za w pełni wiarygodne. Należy zauważyć też, że w tym przypadku uzyskane w analizie szacunki kosztów charakteryzuje bardzo szeroki przedział ufności, co wskazuje na ich znaczną niepewność.

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;

- założono 100% kontynuację leczenia w przypadku komparatora, pomimo że z założenia alirokumab jest terapią dodaną do leczenia, które nie prowadzi do wystarczającej redukcji stężenia LDL-C (skuteczność komparatora w modelu wynosi 0%, czyli w przypadku pacjentów stosujących jedynie terapię bazową założono brak redukcji

stężenia LDL-C). Trudno uznać za racjonalne przyjęcie założenia, że nieskuteczne leczenie przyjmowane jest dożywotnio. W analizie założono przy tym stałe dawkowanie statyn i ezetymibu w czasie (maksymalne dawki określone w kryteriach włączenia do programu lekowego). Model zakłada również 100% compliance w dożywotnim horyzoncie analizy;

- przyjęta na podstawie badania ECONOMEDICA charakterystyka wejściowa pacjentów dotyczy populacji szerszej niż wnioskowana (z wyjściowym poziomem LDL-C ≥ 200 i co najmniej prawdopodobną diagnozą heFH [6+ punktów według skali Dutch Lipid Clinic Network]);

- dane o użyteczności zaczerpnięto z publikacji Ara 2010 dotyczącej populacji brytyjskiej. Ponadto, spadki użyteczności oszacowano w tej publikacji na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej w Wielkiej Brytanii od 2003 do 2006 roku – wyniki mogą być już mało aktualne;

- w modelu koszty zawału serca, niestabilnej dusznicy bolesnej czy udaru mózgu naliczane są tylko do 3 lat po zdarzeniu co może nie być wystarczające;

- w obliczeniach założono, że wszystkie leki stosowane przez pacjentów w ramach farmakoterapii zawału serca pochodzą ze sprzedaży aptecznej, podczas gdy część wydawana jest bezpłatnie w szpitalu hospitalizowanym pacjentom – ma to jednak marginalny wpływ na wyniki analizy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono poważniejszych błędów.

Walidacja konwergencji wykazała, że pomiędzy analizami ekonomicznymi dotyczącymi hipercholesterolemii (odnaleziono 3 takie publikacje) zachodzą dość znaczne rozbieżności i w mniejszym lub większym stopniu odbiegają one od wyników uzyskanych w niniejszej analizie. Ze względu na różnice w przyjętych założeniach trudno wskazać konkretną przyczynę takiego stanu rzeczy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania **alirokumabu** w ramach programu lekowego „**Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)**”, jako terapii dodanej do skojarzonej terapii hipolipemizującej (lipid-lowering therapy, LLT) z wykorzystaniem statyn w połączeniu z ezetymibem, w porównaniu do dotychczasowego sposobu postępowania (tj. LLT), u chorych spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy, w tym u pacjentów korzystających z LDL-aferezy.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (perspektywę wspólną uwzględniono jako wariant analizy wrażliwości).

Wyniki

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie alirokumabu obok terapii podstawowej zamiast terapii podstawowej **nie jest kosztowo-użyteczne**, jeśli pod pojęciem **terapii podstawowej rozumiana jest sama farmakoterapia**. Wówczas alirokumab jest skuteczniejszy i droższy od terapii podstawowej, a wartość współczynnika ICUR wynosi w wariancie bez RSS 344 120 zł w przypadku prewencji pierwotnej oraz 264 105 zł w przypadku prewencji wtórnej, zaś w wariancie z RSS jest to odpowiednio [] zł i [] zł.

W sytuacji gdy terapią podstawową jest **farmakoterapia w zestawieniu z zabiegami LDL-aferezy**, wyniki analizy sugerują, że alirokumab dodany do terapii podstawowej jest interwencją skuteczniejszą i tańszą niż terapia podstawowa, a więc **dominującą**.

Alirokumab dodany do terapii podstawowej vs terapia podstawowa nie jest opcją kosztowo-użyteczną w żadnym wariantcie analizy wrażliwości jeżeli terapią podstawową jest farmakoterapia.

Jeżeli terapią podstawową jest farmakoterapia z zabiegami LDL-aferezy ALI jest terapią dominującą w każdym z wariantów analizy wrażliwości.

Jeżeli terapią podstawową jest farmakoterapia, prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności alirokumabu wynosi **0%**.

Jeżeli terapią podstawową jest farmakoterapia + zabiegi LDL-aferezy, prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności alirokumabu wynosi:

- **88,8%**/ [] w przypadku prewencji pierwotnej w wariantcie odpowiednio bez i z RSS;

- **89,4%**/ [] w przypadku prewencji wtórnej w wariantcie odpowiednio bez i z RSS.

Cena progowa wynosi:

a) w przypadku gdy terapią podstawową stanowi jedynie farmakoterapia:

- [] w przypadku prewencji pierwotnej;

- [] w przypadku prewencji wtórnej;

b) w przypadku gdy terapią podstawową stanowi farmakoterapia z zabiegami LDL-aferezy, cena progowa jest wyższa od wnioskowanej (w tym wariantcie ALI dominuje) i wynosi:

- 6 863,91 zł w przypadku prewencji pierwotnej;

- 6 777,07 zł w przypadku prewencji wtórnej.

Proponowana cena zbytu netto to [] zł, a zatem cena proponowana jest **wyższa** od progowej w wariantcie gdy terapią podstawową jest farmakoterapia. Oby osiągnąć cenę progową konieczne jest obniżenie ceny o [] w przypadku prewencji pierwotnej i [] w przypadku prewencji wtórnej.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Dane wejściowe do modelu obciążone są licznymi ograniczeniami:

- brak jakichkolwiek danych dotyczących wpływu interwencji ocenianej na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych – analizę przeprowadzono w oparciu o surogat (redukcja stężenia poziomu LDL-C we krwi). Wnioskodawca przedstawił literaturę dowodzącą korelacji pomiędzy stężeniem LDL-C a ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych;

- ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVE) przyjęto takie jak w modelu oryginalnym, wykorzystanym do oceny przez NICE dla populacji brytyjskiej. Brak jakichkolwiek danych dla populacji polskiej i nie wiadomo czy zastosowane dane są transferowalne na polskich pacjentów;

- 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. Uwzględniono również dane dla populacji szerszej niż wnioskowana (pacjenci z wyjściowym LDL-C \geq 160 mg/dl);

- założono, że wpływ alirokumabu na redukcję stężenia LDL-C jest **stały w czasie** w dożywotnim horyzoncie czasowym;

- szczególne wątpliwości budzą wyniki analizy, w której alirokumab ma być stosowany jako terapia dodana do terapii podstawowej złożonej z farmakoterapii i zabiegów LDL-aferezy vs sama terapia podstawowa. Dane o skuteczności alirokumabu zaczerpnięto z badania ODYSSEY ESCAPE o niskiej jakości (mała liczebność uczestników (N=62), szersza od docelowej włączona populacja pacjentów i bardzo krótki okres obserwacji). Uznano, że efekt alirokumabu jest stały w czasie, mimo że pochodzi z pomiaru dla 18 tygodnia terapii odnośnie procentowej zmiany stężenia LDL-C **mierzonej przed zabiegiem LDL-aferezy**. W przypadku LDL-aferezy należy zwrócić uwagę, że 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.

Dodatkowo, w publikacji do badania ODDYSEY ESCAPE nie odnaleziono wykorzystanych w analizie danych o redukcji zabiegów LDL-aferezy.

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;

- założono 100% kontynuację leczenia w przypadku komparatora, pomimo że z założenia alirokumab jest terapią dodaną do leczenia, które nie prowadzi do wystarczającej redukcji stężenia LDL-C (skuteczność komparatora w modelu wynosi 0%, czyli w przypadku pacjentów stosujących jedynie terapię bazową założono brak redukcji stężenia LDL-C). Trudno uznać za racjonalne przyjęcie założenia, że nieskuteczne leczenie przyjmowane jest dożywotnio. W analizie założono przy tym stałe dawkowanie statyn i ezetymibu w czasie (maksymalne dawki określone w kryteriach włączenia do programu lekowego). Model zakłada również 100% compliance w dożywotnim horyzoncie analizy;

- przyjęta na podstawie badania ECONOMEDICA charakterystyka wejściowa pacjentów dotyczy populacji szerszej niż wnioskowana;

- dane o użyteczności zaczerpnięto z publikacji Ara 2010 dotyczącej populacji brytyjskiej;

- w modelu koszty zawału serca, niestabilnej dusznicy bolesnej czy udaru mózgu naliczane są tylko do 3 lat po zdarzeniu co może nie być wystarczające;

- struktura modelu nie uwzględnia wszystkich potencjalnie istotnych stanów, jak np. przemijający atak niedokrwienny lub stabilna dławica piersiowa;

- model ma ograniczone możliwości uwzględnienia następujących po sobie zdarzeń sercowo-naczyniowych, których ilość i tempo zachodzenia w czasie zmieniają prawdopodobieństwo zaistnienia kolejnych zdarzeń;

- w modelu nie uwzględniono leczenia zdarzeń niepożądanych spowodowanych przez stosowane leczenie.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez Agencję. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Praluent (alirokumab) w leczeniu dodanym do skojarzonej terapii hipolipemizującej (LLT) z wykorzystaniem statyn i ezetymibu (EZE) w populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej (heFH), spełniających kryteria kwalifikacyjne do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”, stosujących i niestosujących LDL-aferezy.

Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z heFH (>8 punktów w skali DLCN [Dutch Lipid Clinic Network]), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w połączeniu z ezetymibem:

- stężenie LDL-C ≥ 300 mg/dl lub
- stężenie LDL-C ≥ 200 mg/dl u chorych z udokumentowaną chorobą wieńcową (CAD, coronary artery disease).

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz łączna perspektywa płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Perspektywę wspólną uwzględniono jako wariant analizy wrażliwości.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy (2018–2020) przy założeniu, że preparat Praluent będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2018 roku.

Porównywane scenariusze

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- **istniejący**, stanowiący przedłużenie stanu aktualnego, w którym obecnie refundowane technologie medyczne utrzymują obecny status refundacyjny, natomiast produkt leczniczy Praluent nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu;
- **nowy**, przedstawiający sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Praluent. Wprowadzenie refundacji alirokumabu spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych, wynikające z częściowego zastępowania technologii opcjonalnych aktualnie stosowanych w danym wskazaniu przez terapię z udziałem alirokumabu.

Wszystkie kalkulacje przeprowadzono w wariantach bez i z RSS.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt alirokumabu,
- koszt statyn i ezetymibu,
- koszt wykonania zabiegu LDL-aferezy,
- koszt monitorowania leczenia,
- koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Praluent ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskowane jest utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z heFH (>8 punktów w skali DLCN), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w połączeniu z ezetymibem:

- stężenie LDL-C ≥ 300 mg/dl lub
- stężenie LDL-C ≥ 200 mg/dl u chorych z udokumentowaną chorobą wieńcową (CAD, Coronary Artery Disease).

Wnioskodawca argumentuje takie podejście stanowiskiem Rady Przejrzystości z dnia 8 maja 2017 r. w której Rada wskazuje, iż „należy rozważyć wprowadzenie do praktyki klinicznej inhibitorów PCSK9, które mogą zwiększyć skuteczność zabiegów LDL-aferezy, ograniczyć częstość ich wykonywania, a nawet prowadzić do odstąpienia od zabiegów”, tym samym wskazując, iż populację docelową stanowić powinni pacjenci kwalifikowani do leczenia LDL-aferezą. Jednocześnie członkowie Rady Przejrzystości zwracają uwagę, iż konieczne jest staranne określenie populacji docelowej, co zostało uwzględnione w zapisach proponowanego programu lekowego, który powstał we współpracy z polskimi ekspertami klinicznymi.

Wskazanie refundacyjne jest zgodne z rejestracyjnym (Praluent jest wskazany „do stosowania u dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub z dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety: (1) 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 (2) w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane”), przy czym kryteria kwalifikacji do programu precyzują zakres populacji docelowej.

Aktualna liczebność populacji docelowej została określona przez wnioskodawcę przy założeniu, że aktualna liczba pacjentów w populacji docelowej jest taka sama jak liczebność populacji docelowej w zakładanym w analizie momencie rozpoczęcia refundacji alirokumabu (1 stycznia 2018 r.). Liczbę dorosłych pacjentów z heFH (>8 punktów w skali DLCN) oraz rozkład procentowy pacjentów ze względu na występowanie choroby wieńcowej zaczerpnięto z badania ECONOMEDICA. Wykrywalność choroby (determinującą wartość odsetka pacjentów z FH świadomych choroby) określono na podstawie danych z publikacji Nordestgaard 2013, danych z badania ECONOMEDICA oraz przyjętych założeń. Odsetek pacjentów stosujących maksymalne (lub maksymalne tolerowane) dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem wyznaczono na podstawie badań Beliard 2016, Perez de Isla 2016 oraz Pijlman 2010. Odsetek pacjentów ze stężeniem LDL-C ≥ 300 mg/dl u pacjentów bez choroby wieńcowej oraz ze stężeniem LDL-C ≥ 200 mg/dl u pacjentów z chorobą wieńcową, pomimo stosowania terapii hipolipemizującej, oszacowano zgodnie z danymi z publikacji Beliard 2014, Mata 2011 oraz Pijlman 2010. Ostatecznie aktualna liczebność populacji docelowej oszacowana została na osoby (etapy wyliczenia przedstawione w tabeli poniżej).

Tabela 39. Liczebność populacji docelowej – wariant podstawowy, szczegółowe oszacowania

Źródło	Liczba pacjentów	Rok 0 (01.01.2018)	Rok 1 (31.12.2018)	Rok 2 (31.12.2019)	Rok 3 (31.12.2019)
Liczba pacjentów z heFH: Źródło: ECONOMEDICA	z heFH	 	 	 	
Odsetek pacjentów z diagnozą heFH: 4–100% Źródło: Nordestgaard 2013, ECONOMEDICA, założenie (wzrost do 100% na koniec 2020 r.)	świadomych choroby (zdiagnozowanych)	 	 	 	
Odsetek pacjentów z CAD: Źródło: ECONOMEDICA	z / bez CAD	 	 	 	
Odsetek pacjentów poddawanych terapii maksymalnymi dawkami statyn i ezetymibem: 22,5% Źródło: Beliard 2016, Perez de Isla 2016, Pijlman 2010	z / bez CAD stosujących maksymalne / maksymalne tolerowane dawki statyn w skojarzeniu z EZE	 	 	 	

Odsetek pacjentów z / bez CAD nieskutecznie leczonych: 16,33% / 0,06% Źródło: Beliard 2014, Mata 2011, P jIman 2010	z / bez CAD nieskutecznie leczonych				
Liczebność populacji docelowej					

CAD – choroba wieńcowa; **nieskutecznie leczeni** – LDL-C > 200 mg/dl u pacjentów z CAD, LDL-C > 300 mg/dl u pacjentów bez CAD

Rozpowszechnienie alirokumabu

Rozpowszechnienie alirokumabu w przypadku wprowadzenia jego refundacji w ramach proponowanego programu lekowego oszacowano na podstawie historycznego rozpowszechnienia następujących leków po wprowadzeniu ich refundacji:

- ezetymibu finansowanego w ramach wykazu otwartego m.in. w populacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną (prewencja wtórna lub FH, stężenie LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymujące się pomimo zastosowania terapii statynami);
- leków finansowanych w ramach programu lekowego w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) – uwzględniono skumulowane dane dla wszystkich leków dostępnych w programie;
- riocyguatu finansowanego w ramach programu lekowego w populacji pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH).

Wnioskodawca uznał za najbardziej prawdopodobne, że rozpowszechnienie alirokumabu w populacji docelowej będzie podobne do historycznego rozpowszechnienia wyżej wymienionych leków.

Biorąc pod uwagę charakter uwzględnionych jednostek chorobowych i związaną z tym potrzebę stosowania analizowanych leków, wnioskodawca założył, że rozpowszechnienie alirokumabu w populacji docelowej będzie wyższe niż rozpowszechnienie ezetymibu wśród pacjentów z hipercholesterolemią (populacja mniej obciążona) oraz niższe niż rozpowszechnienie leków finansowanych w populacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym (populacja bardziej obciążona). W obliczeniach dla pierwszego roku refundacji alirokumabu uwzględniono dane dla bardziej obciążonej populacji pacjentów z CTEPH. **Rozpowszechnienie alirokumabu na koniec pierwszego roku refundacji (grudzień 2018) oszacowano jako średnią z udziałów ezetymibu i riocyguatu w odpowiednich populacjach – 23% (średnia z 9% i 37%). Założono, że w kolejnych latach refundacji rozpowszechnienie alirokumabu będzie stopniowo rosnąć i osiągnie poziom 62% na koniec trzeciego roku refundacji (grudzień 2020) – średni udział ezetymibu i leków stosowanych w TNP w okresie po ustabilizowaniu się ich rozpowszechnienia (odpowiednio 37% i 86%).** Szczegóły dotyczące danych wykorzystanych w oszacowaniach i założeń przyjętych na poszczególnych etapach tych oszacowań przedstawiono w Rozdziale 2.7.2. *Udziały opcji terapeutycznych w scenariuszu nowym* oraz Aneksie B analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Udziały w rynku

Biorąc pod uwagę definicję populacji docelowej (ustaloną w oparciu o kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego), w analizie założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej są obecnie poddawani terapii maksymalnymi / maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem. Dodatkowo mogą u nich być stosowane zabiegi LDL-aferezy.

Jak wskazują dane ze statystyk JGP, rozpowszechnienie LDL-aferezy jest znikome (2012 – 1 pacjent, 2013 – 9, 2014 – 14, 2015 – 16). W BIA wnioskodawcy założono, że liczba pacjentów poddawanych LDL-aferezie będzie stała w kolejnych latach analizy, co - biorąc pod uwagę zmieniającą się liczebność populacji docelowej - przekłada się na zróżnicowane udziały LDL-aferezy w kolejnych latach.

Uwzględniając powyższe założenia oraz przedstawione wcześniej założenia dotyczące rozpowszechnienia alirokumabu wyliczono udziały poszczególnych terapii w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym i nowym (ich zestawienie przedstawiono w tabeli poniżej). W przypadku wariantu analizy zakładającego 5-letni horyzont czasowy, przyjęto założenia jak w analizie podstawowej, tj. osiągnięcie rozpowszechnienia alirokumabu na poziomie 62% po 3 latach refundacji, przy założeniu, że w latach 4–5 poziom ten zostanie utrzymany.

Tabela 40. Rozpowszechnienie terapii – dane uwzględnione w analizie

Parametr	1 I 2018	31 XII 2018	31 XII 2019	31 XII 2020
Scenariusz istniejący				
Statyny + EZE	74,1%	96,9%	98,4%	99,0%
Statyny + EZE + LDL-afereza	25,9%	3,1%	1,6%	1,0%
Statyny + EZE + ALI	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Statyny + EZE + LDL-afereza + ALI	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Razem	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Scenariusz nowy – wariant podstawowy				
Statyny + EZE	74,1%	74,6%	56,6%	37,6%
Statyny + EZE + LDL-afereza	25,9%	2,4%	0,9%	0,4%
Statyny + EZE + ALI	0,0%	22,3%	41,8%	61,4%
Statyny + EZE + LDL-afereza + ALI	0,0%	0,7%	0,7%	0,6%
Razem	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Scenariusz nowy – na podstawie oszacowań analityków AOTMIT dla leków PCSK9 (wariant B1)				
Statyny + EZE	74,1%	72,7%	49,2%	0,0%
Statyny + EZE + LDL-afereza	25,9%	2,3%	0,8%	0,0%
Statyny + EZE + ALI	0,0%	24,2%	49,2%	99,0%
Statyny + EZE + LDL-afereza + ALI	0,0%	0,8%	0,8%	1,0%
Razem	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Scenariusz nowy – wariant B2				
Statyny + EZE	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Statyny + EZE + LDL-afereza	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Statyny + EZE + ALI	74,1%	96,9%	98,4%	99,0%
Statyny + EZE + LDL-afereza + ALI	25,9%	3,1%	1,6%	1,0%
Razem	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

statyny – maksymalne / maksymalne tolerowane dawki statyn

Podsumowanie parametrów modelu

Tabelaryczne zestawienie parametrów modelu, na podstawie których dokonano oszacowań liczebności populacji oraz prognoz wydatków płatnika publicznego w wariantie podstawowym analizy wpływu na budżet, zamieszczono poniżej.

Tabela 41. Zestawienie tabelaryczne danych wejściowych analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy)

Parametr	Wartość			Źródło
Liczebność populacji docelowej				
Roczna liczebność populacji docelowej, kwalifikującej się do zastosowania alirokumabu	<div style="background-color: yellow; width: 20px; height: 15px; display: inline-block;"></div> (Rok 1) <div style="background-color: yellow; width: 20px; height: 15px; display: inline-block;"></div> (Rok 2) <div style="background-color: yellow; width: 20px; height: 15px; display: inline-block;"></div> (Rok 3)			Wyliczone zgodnie z założeniami wnioskodawcy (dokładne wyliczenia w tabeli na początku rozdziału)
Rozpowszechnienie				
Alirokumab	23,0% (Rok 1) 42,5% (Rok 2) 62,0% (Rok 3)			Kurzyna 2013, analizy weryfikacyjne dla preparatów Adempas, Repatha, Ezetrol, dane NFZ
Terapie stosowane obecnie	LDL-afereza	Stała liczba pacjentów poddawanych LDL-aferezie w kolejnych latach		Statystyki JGP, założenie (stała liczba pacjentów poddawanych LDL-aferezie)
	Statyny + EZE	Wszyscy pacjenci z populacji docelowej		
Koszty jednostkowe				
Koszt opakowania Praluent dla płatnika	Cena zbytu netto	Cena hurtowa	RSS	Propozycja wnioskodawcy
	<div style="background-color: yellow; width: 20px; height: 15px; display: inline-block;"></div>	<div style="background-color: yellow; width: 20px; height: 15px; display: inline-block;"></div>	Bez RSS	

			Z RSS		
Koszt pełnorocznej terapii ALI			Bez RSS	Przy założeniach:	
			Z RSS	<ul style="list-style-type: none"> dawkowanie: 150 mg raz na 2 tygodnie średnia liczba podań w ciągu roku: 26,09 	
Roczny koszt LDL-aferezy				Pacjenci bez CAD	Dane wygenerowane w ramach analizy ekonomicznej
				Pacjenci z CAD	
Roczny koszt monitorowania				Pacjenci bez CAD	
				Pacjenci z CAD (pacjenci stosujący ALI / niestosujący ALI)	
	EZE + statyny				
	± LDL-afereza	+ ALI	+ ALI + LDL-afereza		
Roczny koszt terapii podstawowej (statyny, ezetymib)*				Pacjenci bez CAD	Dane wygenerowane w ramach analizy ekonomicznej
				Pacjenci z CAD	
Roczny koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych*				Pacjenci bez CAD	
				Pacjenci z CAD	
Roczne zużycie alirokumabu względem pełnej rocznej terapii**	-			Pacjenci bez CAD	
	-			Pacjenci z CAD	

* dane dla wariantu z RSS (w przypadku wariantu bez RSS nieznacznie inne koszty); w przypadku pozostałych kategorii danych koszty w wariantach z RSS i bez RSS są takie same

** w przypadku alirokumabu dane z analizy ekonomicznej zostały zaczerpnięte w postaci względnego kosztu alirokumabu (w skali roku) w odniesieniu do kosztu pełnorocznej terapii (wyrażone w %)

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono poniżej.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (średnia liczba pacjentów w ciągu roku)

Populacja		I rok (2018)		II rok (2019)		III rok (2020)	
Scenariusz istniejący							
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku***							
w tym:	EZE + statyny						
	EZE + statyny + LDL-C afereza						
	EZE + statyny + ALI*						
	EZE + statyny + LDL-C afereza + ALI*						
Scenariusz nowy**							
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku***							
w tym:	EZE + statyny						
	EZE + statyny + LDL-C afereza						
	EZE + statyny + ALI*						
	EZE + statyny + LDL-C afereza + ALI*						

* wnioskowana technologia (sumarycznie)

** niespójności w obliczeniach wynikają z zaokrągleń stosowanych w modelu

*** wyniki podane powyżej są średnią stanu z początku i końca roku kalendarzowego

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi w roku 2018 i wzrasta do w roku 2019 oraz do w roku 2020 (średnia liczba pacjentów w ciągu roku - wyniki są średnią

stanu z początku i końca roku kalendarzowego). W scenariuszu istniejącym żaden z pacjentów nie otrzymuje alirokumabu.

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym jest analogiczna do uwzględnionej w scenariuszu istniejącym. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących alirokumab wynosi [] w 2018 roku, [] w roku 2019 oraz [] w 2020 roku (średnia liczba pacjentów w ciągu roku).

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [perspektywa NFZ]

Kategoria	2018*	2019*	2020*
Scenariusz istniejący			
Alirokumab	[]	[]	[]
Terapia podstawowa	[]	[]	[]
LDL-C afereza	[]	[]	[]
Monitorowanie leczenia	[]	[]	[]
Zdarzenia sercowo-naczyniowe	[]	[]	[]
Wydatki całkowite	[]	[]	[]
Scenariusz nowy			
Alirokumab	[]	[]	[]
Terapia podstawowa	[]	[]	[]
LDL-C afereza	[]	[]	[]
Monitorowanie leczenia	[]	[]	[]
Zdarzenia sercowo-naczyniowe	[]	[]	[]
Wydatki całkowite	[]	[]	[]
Koszty inkrementalne			
Alirokumab	[]	[]	[]
Terapia podstawowa	[]	[]	[]
LDL-C afereza	[]	[]	[]
Monitorowanie leczenia	[]	[]	[]
Zdarzenia sercowo-naczyniowe	[]	[]	[]
Wydatki całkowite	[]	[]	[]

* przy braku uwzględnienia RSS ([]) / z uwzględnieniem RSS ([])

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu terapii alirokumabem ze środków publicznych, prognozowane **dotatkowe wydatki** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno **1,86 mln zł/[] zł, 8,93 mln zł/[] zł i 22,67 mln zł/[] zł** w pierwszych trzech latach po wprowadzeniu programu lekowego, odpowiednio w wariantach bez i z RSS.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca oszacował rozpowszechnienie alirokumabu w kolejnych latach analizy na podstawie „skłonność pacjentów do podjęcia leczenia dla wyróżnionych jednostek chorobowych” (a dokładnie na podstawie ezetymibu i innych leków stosowanych w chorobach kardiologicznych w pierwszych latach ich refundacji)

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Udział w rynku alirokumabu oszacowano na podstawie rozpowszechnienia ezetymibu i uwzględnionych leków stosowanych w chorobach kardiologicznych w pierwszych latach ich refundacji.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	–
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Model działa prawidłowo. Niepewność wiąże się z brakiem danych pozwalających jednoznacznie oszacować liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku.

Ograniczenia wg wnioskodawcy:

- Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością, gdyż przeprowadzono je kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich (badanie ECONOMEDICA), jak i zagranicznych (w przypadku braku lub niskiej jakości danych polskich). Niepewność związana z oszacowaniami poszczególnych parametrów testowana była w ramach analizy wrażliwości (istotny wpływ na wyniki analizy).
- Oszacowanie stopnia rozpoznania FH w Polsce oparto na danych z zagranicznego badania, polskim badaniem ECONOMEDICA oraz arbitralnym założeniu o pełnym rozpoznaniu choroby w ocenianej populacji w ciągu trzech kolejnych lat 2018-2020 (lub pięciu kolejnych lat 2018-2022 w ramach analizy wrażliwości). W rzeczywistości nie jest znany obecny stopień rozpoznania FH w Polsce (z uwagi na brak centralnego rejestru pacjentów z FH) ani przewidywany zakres jego zmian w kolejnych latach.
- Rozpowszechnienie alirokumabu w populacji docelowej oszacowano na podstawie historycznego rozpowszechnienia innych leków po wprowadzeniu ich refundacji – przyjęto średnie wartości dla ezetymibu w populacji pacjentów z hipercholesterolemią (mniej obciążona populacja niż populacja docelowa niniejszej analizy) oraz leków stosowanych w nadciśnieniu płucnym (bardziej obciążona populacja niż populacja docelowa niniejszej analizy). Rzeczywiste rozpowszechnienie alirokumabu w przypadku wprowadzenia

refundacji tego leku może odbiegać od wyników przeprowadzonych oszacowań, niemniej jednak oszacowania przeprowadzone w ramach analizy są w dużej mierze zgodne z prognozami analityków AOTMiT dla innego leku z grupy inhibitorów PCSK9 (ewolokumab). Alternatywne wartości rozpowszechnienia testowane były w ramach analizy wrażliwości (istotny wpływ na wyniki analizy).

- Rozpowszechnienie terapii obecnie stosowanych w populacji docelowej przyjęto na podstawie danych NFZ o liczbie LDL-aferez wykonanych w latach 2011-2015 (bez wyróżnienia zabiegów wykonanych w populacji docelowej) oraz arbitralnego założenia, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej poddani są leczeniu hipolipemizującym. Nie jest znane rzeczywiste rozpowszechnienie terapii stosowanych w zdefiniowanej populacji chorych. Niepewność związana z oszacowaniami poszczególnych parametrów testowana była w ramach analizy wrażliwości (istotny wpływ na wyniki analizy).
- Dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów uwzględnione w analizie (pośrednio również skuteczność leczenia, przerywanie leczenia oraz śmiertelność) zaczerpnięto z analizy ekonomicznej; w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.
- Dla poszczególnych kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie przyjęto średnie roczne koszty wyznaczone w analizie ekonomicznej dla pierwszych trzech lat trwania terapii, zgodnie z horyzontem czasowym niniejszej analizy. Przyjęte podejście prowadzi do uproszczenia obliczeń w analizie, może jednak powodować zniekształcenie wyników uzyskanych oszacowań. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki analizy uwzględnienia średnich rocznych kosztów wyznaczonych dla pierwszego roku trwania terapii (brak istotnego wpływu na wyniki analizy).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:

- Szacowanie populacji opiera się o dane niepewne, tj. opinie ekspertów i badanie ECONOMEDICA.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 45. Zestawienie parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości

Kategoria danych	Wariant	Założenia	Wartość	Źródło
Liczebność populacji	P	Liczba pacjentów z heFH		ECONOMEDICA (liczba pacjentów z heFH ≥ 8 punktów w skali DLCN)
		Odsetek pacjentów z CAD		ECONOMEDICA
		Odsetek pacjentów poddawanych terapii maksymalnymi dawkami statyn i EZE	22,5%	Średnia ważona z Beliard 2016, Perez de Isla 2016 (rejestr SAFEHEART), P jłman 2010
		Horyzont czasowy i okres do zdiagnozowania wszystkich pacjentów z FH	3-letni	Założenie wnioskodawcy
	A1	Odsetek pacjentów poddawanych terapii maksymalnymi dawkami statyn i EZE	Z CAD: Bez CAD:	ECONOMEDICA
	A2	Liczba pacjentów z heFH	127 389	Pająk 2016 (liczba pacjentów z heFH ≥ 6 punktów w skali DLCN)
		Odsetek pacjentów z CAD	70,1%	
A3	Horyzont czasowy i okres do zdiagnozowania wszystkich pacjentów z FH	5-letni*	Założenie wnioskodawcy (na podstawie danych z publikacji Nordestgaard 2013)	
Rozpowszechnienie LDL-aferezy	P	Stała liczba pacjentów poddawanych LDL-aferezie w kolejnych latach	16	Dane za rok 2015 ze statystyk JGP
	B1	Liniový wzrost liczby pacjentów poddawanych LDL-aferezie w kolejnych latach	od 24 do 36	Założenie wnioskodawcy
	B2	100% rozpowszechnienie LDL-aferezy w populacji docelowej w kolejnych latach	od 518 do 1 544	Założenie wnioskodawcy
Rozpowszechnienie alirokumabu	P	Od 0% (1 stycznia 2018) do 62% (31 grudnia 2020)		Na podstawie średniego udziału ezetymibu i leków stosowanych w TNP w okresie po ustabilizowaniu się ich rozpowszechnienia (odpowiednio 37% i 86%)
	C1	Od 0% (1 stycznia 2018) do 100% (31 grudnia 2020)		Na podstawie danych z analizy weryfikacyjnej dla ewolokumabu
	C2	100% od chwili rozpoczęcia refundacji alirokumabu		Założenie wnioskodawcy
Dane kosztowe	P	Średnie wartości z okresu 3 lat wygenerowane dla podstawowego wariantu CUA		Na podstawie wyników CUA
	D1	Średnie wartości z okresu 3 lat wygenerowane dla wariantu EFF-1 CUA, w którym uwzględniono dane dotyczące redukcji LDL-C ocenione w maksymalnie długim okresie czasu, to jest po 78 tygodniach obserwacji		
	D2	Średnie wartości z okresu 3 lat wygenerowane dla wariantu DL-1 CUA, tj. przy braku uwzględnienia dyskontynuacji leczenia alirokumabem		
	D3	Średnie wartości z okresu 3 lat wygenerowane dla wariantu R-1 CUA, w którym uwzględniono wartości alternatywne ryzyka względnego redukcji stężenia cholesterolu na jednostkę zdarzeń sercowo-naczyniowych		
	D4	Średnie wartości z okresu 1 roku wygenerowane dla podstawowego wariantu CUA		
Perspektywa analizy	P	Perspektywa NFZ		Ze względu na finansowanie alirokumabu w ramach programu lekowego – perspektywy są tożsame. W przypadku pozostałych leków (statyny, ezetymib, inne leki) dochodzi do współpłacenia za leki przez płatnika publicznego i pacjentów.
	E1	Perspektywa NFZ i pacjentów		

* w przypadku wariantu analizy zakładającego 5-letni horyzont czasowy, przyjęto założenia jak w analizie podstawowej, tj. osiągnięcie rozpowszechnienia alirokumabu na poziomie 62% po 3 latach refundacji, przy założeniu, że w latach 4–5 poziom ten zostanie utrzymany.

P – wariant podstawowy; CAD – choroba wieńcowa; nieskutecznie leczeni – LDL-C > 200 mg/dl u pacjentów z CAD, LDL-C > 300 mg/dl u pacjentów bez CAD.

Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 46. Wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości, bez RSS/z RSS

Wariant	Kategoria	Całkowite wydatki (scenariusz nowy) [mln zł]			Wydatki inkrementalne [mln zł]		
		2018	2019	2020	2018	2019	2020
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię ALI						
	Wydatki całkowite				1,86 /	8,93 /	22,67 /
Wariant A1	Wydatki na terapię ALI						
	Wydatki całkowite				0,56 /	2,85 /	7,45 /
Wariant A2	Wydatki na terapię ALI						
	Wydatki całkowite				4,10 /	19,38 /	48,84 /
Wariant B1	Wydatki na terapię ALI						
	Wydatki całkowite				1,77 /	8,62 /	22,05 /
Wariant B2	Wydatki na terapię ALI						
	Wydatki całkowite				-1,88 /	-8,81 /	-22,05 /
Wariant C1	Wydatki na terapię ALI						
	Wydatki całkowite				2,03 /	10,34 /	33,48 /
Wariant C2	Wydatki na terapię ALI						
	Wydatki całkowite				8,61 /	24,73 /	41,80 /
Wariant D1	Wydatki na terapię ALI						
	Wydatki całkowite				1,66 /	7,99 /	20,31 /
Wariant D2	Wydatki na terapię ALI						
	Wydatki całkowite				2,26 /	10,85 /	27,56 /
Wariant D3	Wydatki na terapię ALI						
	Wydatki całkowite				1,86 /	8,91 /	22,61 /
Wariant D4	Wydatki na terapię ALI						
	Wydatki całkowite				2,13 /	10,12 /	25,56 /
Wariant E1	Wydatki na terapię ALI						
	Wydatki całkowite				1,86 /	8,93 /	22,67 /

Tabela 47. Wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości, wariant A3, bez RSS/z RSS

Wariant	Kategoria	Całkowite wydatki				
		2018	2019	2020	2021	2022
Całkowite wydatki						
Wariant A3	Wydatki na terapię ALI					
	Wydatki całkowite					
Wydatki inkrementalne						
Wariant A3	Wydatki na terapię ALI					
	Wydatki całkowite	1,86 /	7,12 /	15,57 /	23,27 /	28,56 /

Największy wpływ na wyniki analizy w przypadku uwzględnienia jak i braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka mają założenia dotyczące rozpowszechnienia LDL-aferezy (wariant B2) oraz dotyczące rozpowszechnienia alirokumabu (wariant C2). Uwzględniając maksymalne rozpowszechnienie ALI (100% od chwili rozpoczęcia refundacji - **wariant C2) wydatki płatnika wzrosną** pięciokrotnie (w pierwszym roku analizy) oraz trzy- i dwukrotnie w drugim oraz trzecim roku analizy. Zakładając scenariusz w którym rozpowszechnienie LDL-aferezy wynosi 100% w populacji docelowej w kolejnych latach (**wariant B2) pojawią się oszczędności po stronie płatnika**. Scenariusz C2 stanowi wariant maksymalny analizy, natomiast scenariusz B2 to wariant minimalny analizy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych ze względu na brak danych umożliwiających bardziej wiarygodne oszacowanie populacji docelowej.

6.4. Komentarz Agencji

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z heFH (>8 punktów w skali DLCN), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w połączeniu z ezetymibem:

- stężenie LDL-C \geq 300 mg/dl lub
- stężenie LDL-C \geq 200 mg/dl u chorych z udokumentowaną chorobą wieńcową (CAD, coronary artery disease).

Wnioskowane jest stosowanie preparatu Praluent (alirokumab) bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu terapii alirokumabem ze środków publicznych, prognozowane **dodatkowe wydatki** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno **1,86 mln zł/ [] zł, 8,93 mln zł/ [] zł i 22,67 mln zł/ [] zł** w pierwszych trzech latach po wprowadzeniu programu lekowego, odpowiednio w wariantcie bez i z RSS.

Zgodnie z przeprowadzoną analizą wrażliwości największy wpływ na wyniki mają założenia dotyczące rozpowszechnienia LDL-aferezy oraz dotyczący rozpowszechnienia alirokumabu.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy jest wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Praluent (alirokumab) w leczeniu dodanym do skojarzonej terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i ezetymibu w populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Przedłożona analiza racjonalizacyjna zawiera propozycje rozwiązań, dzięki którym zostaną uwolnione środki publiczne. Proponowanym rozwiązaniem racjonalizacyjnym jest obniżenie limitu finansowania w następujących grupach limitowych:

- 1076.0 Sildenafilum (część B wykazu leków refundowanych),
- 1096.0 Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – panitumumab (część B wykazu leków refundowanych),
- 1019.0 Fulvestrant (część C wykazu leków refundowanych).

Prognozowane oszczędności będą wynikały z wprowadzenia do refundacji odpowiedników generycznych/biopodobnych po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych, w ramach tych samych grup limitowych.

W celu oszacowania oszczędności NFZ wynikających z wprowadzenia pierwszych odpowiedników do refundacji w ramach wskazanych grup limitowych, w pierwszym kroku przeprowadzono prognozę sprzedaży opakowań produktów refundowanych w tych grupach na okres luty 2017 – grudzień 2020. Przeprowadzone prognozy oparto o dane sprzedażowe NFZ uzyskane z serwisu IKAR pro, wybierając model regresji najlepiej dopasowany do szeregów.

W analizie racjonalizacyjnej porównano dwa scenariusze:

- istniejący – brak refundacji analizowanych pierwszych odpowiedników w grupach limitowych wskazanych na początku tego rozdziału,
- nowy – podjęcie decyzji o refundacji pierwszych odpowiedników w grupach limitowych wskazanych powyżej, począwszy od 1 stycznia 2018.

W przypadku leków refundowanych stosowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii na podstawie danych o liczbie zrefundowanych opakowań oraz kwocie refundacji można oszacować realne koszty, jakie ponosi NFZ za opakowanie. Wiąże się to z faktem, iż instrument podziału ryzyka dla tych preparatów często polega na zapewnieniu przez producenta dostaw leku po niższych cenach niż ceny z obwieszczenia. W analizie założono, że w przypadkach gdy jest to możliwe koszt jaki ponosi NFZ to cena realna (oszacowana na podstawie danych sprzedażowych), w przeciwnym wypadku jest to limit finansowania.

Zgodnie z ustawą refundacyjną urzędowa cena zbytu za LDD pierwszego odpowiednika nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu za LDD jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dodatkowo, wprowadzenie do refundacji pierwszego odpowiednika skutkuje wyznaczeniem podstawy limitu przez ten lek, a tym samym prowadzi do obniżenia limitu finansowania dla wszystkich preparatów w danej grupie limitowej.

W związku z tym, że leki w programach lekowych oraz chemioterapii są w całości refundowane przez płatnika publicznego, wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje spadek jednostkowego limitu finansowania wszystkich leków w grupie limitowej o co najmniej 25% (w analizie założono, że obniżka ta będzie wynosić dokładnie 25%) .

Na podstawie powyższych założeń oraz cen zgodnych z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...), obliczono nową cenę NFZ za opakowanie w scenariuszu nowym, które przedstawiono poniżej.

Tabela 48. Ceny NFZ za opakowania leków obecnie i po wprowadzeniu do refundacji pierwszych odpowiedników

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Cena realna – obecnie [zł]	Cena realna - nowa[zł]
1019.0 Fulvestrant					
Fulvestrantum	Faslodex	250 mg/5ml	2 amp.-strz. a 5 ml	2 665,42	2 126,25

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Cena realna – obecnie [zł]	Cena realna - nowa[zł]
1076.0 Sildenafilum					
Sildenafilum	Revatio	20 mg	90 tabl.	1 570,83	1 199,22
	Revatio	10 mg/ml	32,27 g	994,90	746,18
1096.0 Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – panitumumab					
Panitumumabum	Vectibix	20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1803,11	1360,80
	Vectibix	20 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	7183,11	5443,20

Na podstawie powyżej obliczonych cen NFZ w scenariuszu istniejącym i nowym oraz przeprowadzonej prognozy sprzedaży analizowanych produktów oszacowano oszczędności związane z wprowadzeniem pierwszych odpowiedników do analizowanych grup limitowych (jako różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym a istniejącym). Podsumowanie wyników przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Oszczędności wynikające z wprowadzenia pierwszych odpowiedników dla analizowanych leków

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Oszczędności po wprowadzeniu pierwszych odpowiedników		
			2018	2019	2020
Faslodex	250 mg/5ml	2 amp.-strz. a 5 ml	7 721 280,79	7 943 474,63	8 128 516,15
Revatio	20 mg	90 tabl.	2 185 534,67	2 306 911,67	2 407 993,60
Revatio	10mg/ml	32,27 g	26 821,14	30 366,27	33 318,63
Vectibix	20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	4 466 291,23	4 521 649,46	4 567 751,41
Vectibix	20 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	7 867 960,05	8 232 413,14	8 535 927,18
Łącznie oszczędności			22 267 887,88	23 034 815,17	23 673 506,97

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego (z uwzględnieniem RSS) związane z finansowaniem preparatu Praluent wyniosą około [] w 2018 roku, [] w 2019 roku oraz [] w 2020 roku. Mogą one zostać pokryte poprzez obniżenie limitu finansowania w przedstawionych w niniejszej analizie grupach limitowych spowodowane wprowadzeniem do refundacji odpowiedników po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych. Oszacowane w analizie oszczędności dla NFZ wynoszą 22,27 mln zł w 2018 roku, 23,03 mln zł w 2019 roku oraz 23,67 mln zł w 2020 roku.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

- Wątpliwość budzi tytuł zaproponowanego programu lekowego "Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)", gdzie jednoznacznie wskazany został kod ICD-10, w ramach którego ma być rozliczane oceniane świadczenie. Niemożliwe jest jednak zidentyfikowanie świadczeń aktualnie finansowanych w kodzie ICD-10 E78.01, ponieważ kod ten nie istnieje w klasyfikacji ICD-10 obowiązującej obecnie w Polsce. Wprowadzenie programu lekowego, który ma być rozliczany w ramach nieistniejącego w Polsce kodu ICD-10 E78.01 może się wiązać z trudnościami dla NFZ.

- Głównym kryterium zakończenia udziału w programie jest „brak skuteczności po 3 miesiącach leczenia, rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o < 30% w stosunku do wartości wyjściowej określonej:
- przed rozpoczęciem procedury LDL aferezy, w przypadku pacjentów, u których była ona stosowana w chwili włączenia do programu lekowego

- w momencie włączenia do programu lekowego, w przypadku pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni LDL aferezą.”

Brak jest jednak informacji czy chodzi o pierwszą LDL-aferezę wykonaną u zdiagnozowanego pacjenta w ogóle czy pierwszą po włączeniu do programu czy też ostatnią przeprowadzoną przed włączeniem do programu. Nie wiadomo ponadto czy wskazane dane potrzebne do oceny kryteriów zakończenia udziału w programie będą dostępne/właściwie zarejestrowane.

Możliwość otrzymywania przez pacjentów w programie lekowym zarówno wnioskowanego leczenia (alirokumab) oraz także zabiegów LDL-aferezy w trakcie leczenia może wpłynąć na wyniki skuteczności ALI w momencie wykonywania pomiaru. Brak jest informacji o tym jak rozgraniczyć skuteczność ALI oraz LDL-aferezy.

- Wnioskowana dawka produktu leczniczego Praluent to 150 mg (program lekowy także odnosi się jedynie do tej dawki), jednak Charakterystyka Produktu Leczniczego Praluent zakłada rozpoczęcie podawania alirokumabu od dawki 75 mg oraz możliwość indywidualnego dostosowywania dawki w zależności od profilu pacjenta.

Pacjenci kwalifikujący się do programu lekowego mają szczególnie wysoki poziom stężenia LDL-C i dla nich właściwa wydaje się dawka 150 mg; również mało prawdopodobna w tej grupie jest możliwość redukcji dawki, jednak takiej ewentualności nie można całkowicie wykluczyć.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu Praluent (alirokumab) w leczeniu pacjentów z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.12.2017 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących finansowania aliokumabu w hipercholesterolemii. Z odnalezionych rekomendacji 3 [CADTH 2016, SMC 2016, NICE 2016] były pozytywne z ograniczeniami (ograniczenia dotyczyły obniżenia ceny oraz doprecyzowania kryteriów jakie muszą spełnić pacjenci by móc otrzymać leczenie aliokumabem) oraz 3 [HAS 2016, NCPE 2017, IQWiG 2016] negatywne (z powodu niewystarczającej korzyści klinicznej lub braku efektywności kosztowej).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Praluent (alirokumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2016	Terapia dodana do diety i maksymalnych tolerowalnych dawek statyn u dorosłych pacjentów z heFH wymagających dalszego obniżania stężenia LDL-C	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami: 1. potwierdzona diagnoza heFH 2. u pacjentów nieosiągających założonego celu terapii zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi 3. pacjenci przyjmujące maksymalne tolerowane dawki statyn (\pm EZE) Pod warunkiem redukcji ceny preparatu.
HAS 2016	Hipercholesterolemia pierwotna (heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna) lub dyslipidemia mieszana	Rekomendacja negatywna Niewystarczająca korzyść kliniczna ze stosowania ALI w hipercholesterolemii. Brak wyników badań długoterminowych, a w szczególności oceniających wpływ przyjmowania ALI na śmiertelność i zachorowalność oraz niepewność dotycząca bezpieczeństwa stosowania ALI.
NCPE 2017	Hipercholesterolemia pierwotna (heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna) lub dyslipidemia mieszana	Rekomendacja negatywna Praluent nie jest efektywny kosztowo we wnioskowanych wskazaniach.
SMC 2016	Terapia dodana do diety i maksymalnych tolerowalnych dawek statyn (\pm LLT) u dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub dyslipidemią mieszaną	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami: Do stosowania przez specjalistów tylko u pacjentów z wysokim ryzykiem CVD: • heFH i LDL-C $\geq 5,0$ mmol/l (≥ 193 mg/dl) jako prewencja pierwotna, • heFH i LDL-C $\geq 3,5$ mmol/l (≥ 135 mg/dl) jako prewencja wtórna, • wysokie ryzyko z powodu wcześniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych i LDL-C $\geq 4,0$ mmol/l (≥ 155 mg/dl), • pacjenci z nawracającą chorobą CV lub postacią wielonaczyniową i $\geq 3,5$ mmol/l. Rekomendacja SMC uwzględnia Patient Access Scheme (PAS), który poprawia efektywność kosztową.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie																
NICE 2016	Hipercholesterolemia pierwotna lub dyslipidemia mieszana	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami:</p> <ul style="list-style-type: none"> wymóg obniżenia stężenia LDL-C pomimo stosowania maksymalnych tolerowalnych dawek statyn, pod warunkiem redukcji ceny preparatu. <p>Szczegółowe dane dotyczące poziomu LDL-C przy których alirokumab jest rekomendowany zawiera tabela poniżej:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Bez CVD</th> <th colspan="2">Z CVD</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>Wysokie ryzyko CVD</th> <th>Bardzo wysokie ryzyko CVD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NFH lub dyslipidemia mieszana</td> <td>nie rekomendowane</td> <td>rekomendowane tylko przy utrzymującym się LDL-C >4,0 mmol/l</td> <td>rekomendowane tylko przy utrzymującym się LDL-C >3,5 mmol/l</td> </tr> <tr> <td>HeFH</td> <td>rekomendowane tylko przy utrzymującym się LDL-C >5,0 mmol/l</td> <td colspan="2">rekomendowane tylko przy utrzymującym się LDL-C >3,5 mmol/l</td> </tr> </tbody> </table>		Bez CVD	Z CVD				Wysokie ryzyko CVD	Bardzo wysokie ryzyko CVD	NFH lub dyslipidemia mieszana	nie rekomendowane	rekomendowane tylko przy utrzymującym się LDL-C >4,0 mmol/l	rekomendowane tylko przy utrzymującym się LDL-C >3,5 mmol/l	HeFH	rekomendowane tylko przy utrzymującym się LDL-C >5,0 mmol/l	rekomendowane tylko przy utrzymującym się LDL-C >3,5 mmol/l	
	Bez CVD	Z CVD																
		Wysokie ryzyko CVD	Bardzo wysokie ryzyko CVD															
NFH lub dyslipidemia mieszana	nie rekomendowane	rekomendowane tylko przy utrzymującym się LDL-C >4,0 mmol/l	rekomendowane tylko przy utrzymującym się LDL-C >3,5 mmol/l															
HeFH	rekomendowane tylko przy utrzymującym się LDL-C >5,0 mmol/l	rekomendowane tylko przy utrzymującym się LDL-C >3,5 mmol/l																
AWMSG 2015	Terapia dodana do diety i maksymalnych tolerowalnych dawek statyn (\pm LLT) u dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub dyslipidemią mieszaną	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG z powodu aktualnie trwającej oceny NICE.																
IQWiG 2016	Hipercholesterolemia lub dyslipidemia mieszana	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>Nie wykazano dodatkowej korzyści stosowania ALI w populacjach pacjentów, u których nie osiąga się celu terapeutycznego pomimo: stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn a w przypadku pacjentów z nietolerancją statyn, innych preparatów LLT oraz w grupie chorych, którzy wyczerpali już wszystkie dostępne opcje farmakologiczne.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja wnioskowana nie pokrywa się z populacją badaną (m.in. nie wszyscy pacjenci przyjmowali wysokie dawki statyn), niewłaściwy dobór komparatorów w badaniach lub nie określono stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych dla komparatora i/lub terapii tła, zbyt krótki okres interwencji i obserwacji w badaniach, brak wyników długoterminowych. 																

EZE – ezetimib, **CVD** – choroby sercowo-naczyniowe, **HeFH** – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, **NFH** – hipercholesterolemia nierodzinną (non-familial hypercholesterolemia), **LLT** – leczenie hipolipemizujące

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 51. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria		nie dotyczy- produkt dostępny w innym wskazaniu	
Belgia		nie dotyczy- brak w obrocie	
Bułgaria		nie dotyczy- brak w obrocie	
Chorwacja		nie dotyczy – brak w obrocie	
Cypr		nie dotyczy- brak w obrocie	
Czechy		nie dotyczy- brak w obrocie	
Dania		nie dotyczy- brak w obrocie	
Estonia		nie dotyczy- brak w obrocie	
Finlandia		nie dotyczy- brak w obrocie	
Francja		nie dotyczy- brak w obrocie	
Grecja		nie dotyczy- brak w obrocie	
Hiszpania		nie dotyczy- brak w obrocie	
Holandia		nie dotyczy- produkt dostępny w innym wskazaniu	
Irlandia		nie dotyczy- brak w obrocie	
Islandia		nie dotyczy- brak w obrocie	
Liechtenstein		nie dotyczy- brak w obrocie	
Litwa		nie dotyczy- brak w obrocie	
Luksemburg		nie dotyczy- brak w obrocie	
Łotwa		nie dotyczy- brak w obrocie	
Malta		nie dotyczy- brak w obrocie	
Niemcy	100%	<p>Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna lub nierodzinna lub dyslipidemia mieszana, jeżeli przemawia za tym bezowocny przebieg dotychczasowej terapii, z której co do zasady wynika, że mimo udokumentowanego faktu podawania przez okres 12 miesięcy maksymalnie dopuszczalnych ze względów dietetycznych lub leczniczych substancji obniżających poziom lipidów (statyny i/lub inne substancje obniżające stężenie lipidów na wypadek przeciwwskazań do stosowania statyn) nie udało się obniżyć w wystarczającym stopniu poziomu lipoproteiny niskiej gęstości typu C (LDL-C) i z tego względu należy wyjść z założenia, że występują wskazania do przeprowadzenia aferezy LDL (dotyczy pacjentów z zabezpieczoną chorobą naczyniową: choroba niedokrwienna serca, widoczne symptomy niedokrwienia mózgu, choroba tętnic obwodowych oraz inne zwykle występujące czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych, np.: cukrzyca, współczynniki przesączania kłębuszkowego [GFR] poniżej 60 ml/min, jak również pacjenci ze stwierdzoną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, przy uwzględnieniu ogólnego ryzyka związanego z obciążeniami rodzinnymi).</p>	Nie
Norwegia		nie dotyczy- produkt dostępny w innym wskazaniu	
Portugalia		nie dotyczy- brak w obrocie	
Rumunia		nie dotyczy- brak w obrocie	

Słowacja	nie dotyczy- produkt dostępny w innym wskazaniu
Słowenia	nie dotyczy- produkt dostępny w innym wskazaniu
Szwajcaria	nie dotyczy- brak w obrocie
Szwecja	nie dotyczy- produkt dostępny w innym wskazaniu
Węgry	nie dotyczy- brak w obrocie
Wielka Brytania	nie dotyczy- produkt dostępny w innym wskazaniu
Włochy	nie dotyczy- produkt dostępny w innym wskazaniu

Źródło: Wniosek refundacyjny. 12.06.2017 r.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Praluent jest finansowany w 1 kraju UE i EFTA, na 30 wskazanych, w tym żadnym z krajów o zbliżonym PKB per capita.

Poziom refundacji w Niemczech ze środków publicznych wynosi 100%, brak jest instrumentów podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23.10.2017 r., znak PLR.4600.596.2017. 15.MC (data wpływu do AOTMiT 24.10.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego **Praluent (alirokumab)** w ramach programu lekowego „**Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)**”.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskowana terapia, stanowiąca przedmiot wniosku refundacyjnego, polega na intensyfikacji dotychczasowego leczenia hipolipemizującego poprzez dołączenie ALI w dawce 150 mg Q2W do aktualnie przyjmowanej terapii zarówno u pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie, jak i u chorych korzystających również z LDL-aferezy. Tym samym ALI nie będzie zastępował dotychczasowego leczenia. Alirokumab stanowi więc klasyczną terapię dodaną.

Skuteczność

Jako główne badania oceniające skuteczność wnioskowanej terapii wykorzystano badanie ODYSSEY HIGH FH dla populacji pacjentów leczonych farmakologicznie oraz ODYSSEY ESCAPE u pacjentów stosujących LDL-aferezę.

PACJENCI LECZENI FARMAKOLOGICZNIE

W badaniach nie analizowano żadnych twardych punktów końcowych takich jak np. OS.

Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D

Wg danych załączonych przez wnioskodawcę, w badaniu HIGH FH **nie wykazano znamiennej statystycznie wpływu dołączenia ALI na jakość życia pacjentów** ocenianą wg kwestionariusza EQ-5D.

Zmiana stężenia LDL-C

Populacja badania HIGH FH to pacjenci z heFH oraz wysokim wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 160 mg/dl. Wyniki z 24, 52 i 78 tygodnia obserwacji pokazują, że włączenie **ALI w porównaniu z placebo prowadzi do znamiennej statystycznie większej procentowej redukcji stężenia LDL-C oraz zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania docelowych wartości stężenia LDL-C**. ALI uzyskało lepsze wyniki niż PLC w odniesieniu do innych punktów końcowych odzwierciedlających kontrolę stężenia LDL-C, w tym: bezwzględnej redukcji stężenia LDL-C (WMD=-75,3 [-98,4; -52,2] w 24 tyg.).

Według wnioskodawcy, analiza warstwowa przedstawiona w badaniu HIGH FH wykazała dodatkowo, że korzyść z wdrożenia ALI do dotychczasowego leczenia, rozumiana jako procentowa zmiana stężenia LDL-C, uzyskiwana była bez względu na wyjściowy poziom LDL-C (< 190 mg/dl lub ≥ 190 mg/dl) oraz stosowanie terapii z wykorzystaniem EZE na początku badania. Należy jednak podkreślić, że dane dla podgrup < 190 mg/dl lub ≥ 190 mg/dl nie zostały odnalezione w publikacjach załączonych przez wnioskodawcę.

Nie podano źródła danych w metaanalizie dla badań ODYSSEY FHI 24, FHII 24 oraz LONG TERM – dane te nie zostały odnalezione w publikacjach załączonych przez wnioskodawcę. Uniemożliwia to weryfikację wiarygodności i poprawności danych. **Metaanaliza wyników 4 badań raportujących procentową redukcję stężenia LDL-C u chorych z heFH oraz wysokim wyjściowym stężeniem LDL-C (≥ 160 mg/dl; faktyczne średnie wyjściowe stężenie LDL-C we włączonych podgrupach: ≥ 198 mg/dl) wykazała znamiennej statystycznie przewagę ALI względem PLC w odniesieniu do ocenianego parametru. Oceny dokonano w 24. tygodniu leczenia (WMD = -49,51% [-59,01; -40,00]).**

Uzyskany wynik obarczony był znamiennej heterogenicznością, której potencjalną przyczynę mogły stanowić raportowane uchybienia w przestrzeganiu zasad GCP (good clinical practice – dobrej praktyki klinicznej) w niektórych ośrodkach badania HIGH FH. Analiza wrażliwości uwzględniająca wynik po wykluczeniu pacjentów rekrutowanych przez wspomniane ośrodki skutkowałą redukcją poziomu heterogeniczności a uzyskany wynik był spójny z wynikiem kumulacji w wariancie podstawowym (WMD = -51,78% [-59,40; -44,16]). Potencjalny wpływ na heterogeniczność między badaniami mógł mieć również odmienny sposób dawkowania w badaniach FHI oraz FHII, w których leczenie ALI rozpoczęto od niższej dawki (75 mg Q2W), którą następnie zwiększano do 150 mgQ2W.

PACJENCI LECZENI LDL-AFEREZA

Jakość życia w skali WB-Q22

W badaniu nie odnotowano istotnego statystycznie wpływu terapii ALI na jakość życia pacjentów z heFH poddawanych zabiegowi LDL-aferezy.

Zmiana stężenia LDL-C

Wyniki badania ESCAPE przeprowadzonego w populacji pacjentów z heFH leczonych LDL-aferezą wskazują, iż dołączenie ALI do dotychczasowego postępowania (zamiast PLC) prowadziło do znamiennej statystycznie poprawy kontroli stężenia LDL-C w 6. tyg. terapii, gdy wszyscy pacjenci otrzymywali nadal zabiegi LDL-aferezy; korzyść z jego stosowania utrzymywała się do końca badania.

W grupie ALI w porównaniu z PLC **stwierdzono znamienne statystycznie większą procentową redukcję stężenia LDL-C (LSMD = -46,4 [-62,3;-30,5])**, co wiązało się z niższymi bezwzględnymi wartościami uśrednionego stężenia LDL-C w okresie między zabiegami.

W trakcie badania wdrożenie ALI do terapii LDL-aferezą pozwalało na uzyskanie 30-procentowej uśrednionej redukcji LDL-C u większości badanych, efekt ten zaobserwowano u jednego pacjenta otrzymującego PLC w 6. tyg. leczenia (nie został on potwierdzony w późniejszej ocenie). Co najmniej 50-procentową uśrednioną redukcję stężenia LDL-C w grupie ALI raportowano u 63% i 44% chorych, odpowiednio po 6. i 18. tyg. leczenia. Tak zdefiniowany efekt nie wystąpił u żadnego z pacjentów otrzymujących PLC w całym okresie badania. Szansa uzyskania takiej redukcji była w grupie ALI vs PLC prawie 30-krotnie wyższa po 6 tyg. leczenia i prawie 20-krotnie wyższa po 18 tyg. leczenia.

Pomiędzy 7. a 18. tyg. badania ponad połowa pacjentów leczonych ALI całkowicie zaprzestała stosowania LDL-aferezy, podczas gdy w grupie PLC u połowy chorych zabieg ten nadal wykonywano z częstością co najmniej 83% w stosunku do planowanej częstości zabiegu. Oszacowana różnica zaobserwowanych efektów wskazuje, iż wdrożenie ALI do terapii LDL-aferezą w porównaniu z PLC u przeciętnego pacjenta pozwoli na **75-procentową** redukcję częstości zabiegów aferezy.

Analiza redukcji planowanej częstości LDL-aferez wykazała, iż w grupie ALI 63% chorych całkowicie zaprzestało przyjmowania zabiegów; wszyscy pacjenci otrzymujący PLC kontynuowali LDL-aferezę z różną częstotliwością. ALI w porównaniu z PLC zwiększało prawdopodobieństwo całkowitego zaprzestania LDL-aferezy oraz zwiększało odsetek chorych, u których częstość LDL-aferezy zredukowano o co najmniej 50%. Wyniki te były istotne statystycznie.

Bezpieczeństwo

PACJENCI LECZENI FARMAKOLOGICZNIE

TEAE ogółem

Dołączenie ALI do dotychczasowej terapii hipolipemizującej charakteryzuje się porównywalnym do PLC (dodanym do LLT) ryzykiem wystąpienia TEAE ogółem (zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, treatment emergent adverse events), w tym zdarzeń o ciężkim nasileniu (SAE), TEAE prowadzących do przerwania terapii oraz zgonu. W grupie leczonej ALI obserwowano natomiast większą utratę pacjentów z badania ogółem, niezależnie od przyczyny (**RR = 1,16 [1,03; 1,32]** - wynik istotny statystycznie, NNH = 29 (15; 270)). Z badania zostało utraconych aż **27% pacjentów**.

TEAE o szczególnej istotności klinicznej

Dane przedstawione w analizie wnioskodawcy wskazują, że dołączenie ALI do dotychczasowej terapii hipolipemizującej charakteryzuje się porównywalnym do PLC (dodanym do LLT) ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego: zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca niezakończony zgonem, śmiertelny udar niedokrwienny, udar niedokrwienny niezakończony zgonem oraz niestabilną dławicę piersiową wymagającą hospitalizacji (MACE) i MACE+ poszerzonego dodatkowo o hospitalizację z powodu zastoinowej niewydolności serca o podłożu wieńcowym i rewaskularyzację tętnic wieńcowych spowodowaną udarem.

Kumulacja wyników badań ODYSSEY FHI, FHII, HIGH FH oraz LONG TERM nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia (lub pogorszenia) cukrzycy, zaburzeń neurokognitywistycznych, zaburzeń funkcjonowania wątroby (głównie związanych z nieprawidłowościami w aktywności enzymów wątrobowych), uogólnionych reakcji alergicznych i reakcji w miejscu podania, a także bólu mięśni i pogorszenia wyników badań laboratoryjnych.

PACJENCI LECZENI LDL-AFEREZA

Dołączenie ALI do terapii LDL-aferezą charakteryzowało się podobnym do PLC profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka występowania TEAE ogółem, w tym zdarzeń o ciężkim nasileniu (SAE), TEAE prowadzących do przerwania terapii oraz zgonu. W trakcie badania w żadnej z grup nie stwierdzono zgonów, a ryzyko utraty z badania było porównywalne pomiędzy ramionami.

TEAE o szczególnej istotności klinicznej

Ryzyko wystąpienia TEAE o szczególnej istotności klinicznej było większe w ramieniu ALI niż PLC. W grupie ALI stwierdzono ból mięśni u 4 pacjentów, reakcje w miejscu podania u jednego chorego oraz wzrost aktywności kinazy kreatyninowej u 3 badanych, z kolei w grupie PLC raportowano ból mięśni u jednego uczestnika badania.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie alirokumabu obok terapii podstawowej zamiast terapii podstawowej **nie jest kosztowo-użyteczne**, jeśli pod pojęciem **terapii podstawowej rozumiana jest sama farmakoterapia**. Wówczas alirokumab jest skuteczniejszy i droższy od terapii podstawowej, a wartość współczynnika ICUR wynosi w wariancie bez RSS 344 120 zł w przypadku prewencji pierwotnej oraz 264 105 zł w przypadku prewencji wtórnej, zaś w wariancie z RSS jest to odpowiednio [redacted] zł i [redacted] zł.

W sytuacji gdy terapią podstawową jest **farmakoterapia w zestawieniu z zabiegami LDL-aferezy**, wyniki analizy sugerują, że alirokumab dodany do terapii podstawowej jest interwencją skuteczniejszą i tańszą niż terapia podstawowa, a więc **dominującą**.

Alirokumab dodany do terapii podstawowej vs terapia podstawowa nie jest opcją kosztowo-użyteczną w żadnym wariancie analizy wrażliwości jeżeli terapią podstawową jest farmakoterapia.

Jeżeli terapią podstawową jest farmakoterapia z zabiegami LDL-aferezy ALI jest terapią dominującą w każdym z wariantów analizy wrażliwości.

Jeżeli terapią podstawową jest farmakoterapia, prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności alirokumabu wynosi **0%**.

Jeżeli terapią podstawową jest farmakoterapia + zabiegi LDL-aferezy, prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności alirokumabu wynosi:

- **88,8%**/ [redacted] w przypadku prewencji pierwotnej w wariancie odpowiednio bez i z RSS;

- **89,4%**/ [redacted] w przypadku prewencji wtórnej w wariancie odpowiednio bez i z RSS.

Cena progowa wynosi:

a) w przypadku gdy terapią podstawową stanowi jedynie farmakoterapia:

- [redacted] w przypadku prewencji pierwotnej;

- [redacted] w przypadku prewencji wtórnej;

b) w przypadku gdy terapią podstawową stanowi farmakoterapia z zabiegami LDL-aferezy, cena progowa jest wyższa od wnioskowanej (w tym wariancie ALI dominuje) i wynosi:

- 6 863,91 zł w przypadku prewencji pierwotnej;

- 6 777,07 zł w przypadku prewencji wtórnej.

Proponowana cena zbytu netto to [redacted] zł, a zatem cena proponowana jest **wyższa** od progowej w wariancie gdy terapią podstawową jest farmakoterapia. Oby osiągnąć cenę progową konieczne jest obniżenie ceny o [redacted] w przypadku prewencji pierwotnej i [redacted] w przypadku prewencji wtórnej.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Dane wejściowe do modelu obciążone są licznymi ograniczeniami:

- brak jakichkolwiek danych dotyczących wpływu interwencji ocenianej na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych – analizę przeprowadzono w oparciu o surogat (redukcja stężenia poziomu LDL-C we krwi);

- ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVE) przyjęto takie jak w modelu oryginalnym, wykorzystanym do oceny przez NICE dla populacji brytyjskiej. Brak jakichkolwiek danych dla populacji polskiej i nie wiadomo czy zastosowane dane są transferowalne na polskich pacjentów;

- 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. Uwzględniono również dane dla populacji szerszej niż wnioskowana (pacjenci z wyjściowym LDL-C \geq 160 mg/dl);

- założono, że wpływ alirokumabu na redukcję stężenia LDL-C jest **stały w czasie** w dożywotnim horyzoncie czasowym;

- szczególne wątpliwości budzą wyniki analizy, w której alirokumab ma być stosowany jako terapia dodana do terapii podstawowej złożonej z farmakoterapii i zabiegów LDL-aferezy vs sama terapia podstawowa. Dane o skuteczności alirokumabu zaczerpnięto z badania ODYSSEY ESCAPE o niskiej jakości (mała liczebność uczestników (N=62), szersza od docelowej włączona populacja pacjentów i bardzo krótki okres obserwacji). Uznano, że efekt alirokumabu jest stały w czasie, mimo że pochodzi z pomiaru dla 18 tygodnia terapii odnośnie procentowej zmiany stężenia LDL-C **mierzonej przed zabiegiem LDL-aferezy**. W przypadku LDL-aferezy należy zwrócić uwagę, że 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.

Dodatkowo, w publikacji do badania ODYSSEY ESCAPE nie odnaleziono wykorzystanych w analizie danych o redukcji zabiegów LDL-aferezy.

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;

- założono 100% kontynuację leczenia w przypadku komparatora, pomimo że z założenia alirokumab jest terapią dodaną do leczenia, które nie prowadzi do wystarczającej redukcji stężenia LDL-C (skuteczność komparatora w modelu wynosi 0%, czyli w przypadku pacjentów stosujących jedynie terapię bazową założono brak redukcji stężenia LDL-C). Trudno uznać za racjonalne przyjęcie założenia, że nieskuteczne leczenie przyjmowane jest dożywotnio. W analizie założono przy tym stałe dawkowanie statyn i ezetymibu w czasie (maksymalne dawki określone w kryteriach włączenia do programu lekowego). Model zakłada również 100% compliance w dożywotnim horyzoncie analizy;

- przyjęta na podstawie badania ECONOMEDICA charakterystyka wejściowa pacjentów dotyczy populacji szerszej niż wnioskowana;

- dane o użyteczności zaczerpnięto z publikacji Ara 2010 dotyczącej populacji brytyjskiej;

- w modelu koszty zawału serca, niestabilnej duszniczy bolesnej czy udaru mózgu naliczane są tylko do 3 lat po zdarzeniu co może nie być wystarczające;

- struktura modelu nie uwzględnia wszystkich potencjalnie istotnych stanów, jak np. przemijający atak niedokrwienności lub stabilna dławica piersiowa;

- model ma ograniczone możliwości uwzględnienia następujących po sobie zdarzeń sercowo-naczyniowych, których ilość i tempo zachodzenia w czasie zmieniają prawdopodobieństwo zaistnienia kolejnych zdarzeń;

- w modelu nie uwzględniono leczenia zdarzeń niepożądanych spowodowanych przez stosowane leczenie.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z heFH (>8 punktów w skali DLCN), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w połączeniu z ezetymibem:

- stężenie LDL-C \geq 300 mg/dl lub
- stężenie LDL-C \geq 200 mg/dl u chorych z udokumentowaną chorobą wieńcową.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu terapii alirokumabem ze środków publicznych, prognozowane **dotatkowe wydatki** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno **1,86 mln zł/** **zł, 8,93 mln zł/** **zł i 22,67 mln zł/** **zł** w pierwszych trzech latach po wprowadzeniu programu lekowego, odpowiednio w wariacie bez i z RSS.

Zgodnie z przeprowadzoną analizą wrażliwości największy wpływ na wyniki mają założenia dotyczące rozpowszechnienia LDL-aferezy oraz dotyczący rozpowszechnienia alirokumabu.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz rozdział 8.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących finansowania alirokumabu w hipercholesterolemii. Z odnalezionych rekomendacji 3 [CADTH 2016, SMC 2016, NICE 2016] były pozytywne z ograniczeniami (ograniczenia dotyczyły obniżenia ceny oraz doprecyzowania kryteriów jakie muszą spełnić pacjenci by móc otrzymać leczenie alirokumabem) oraz 3 [HAS 2016, NCPE 2017, IQWiG 2016] negatywne (z powodu niewystarczającej korzyści klinicznej lub braku efektywności kosztowej).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, z zastrzeżeniem §4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza kliniczna		
<p>- przegląd badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Populacja pacjentów w uwzględnionych badaniach jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. W grupie pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie, wnioskodawca skupił się na wynikach badania HIGH FH, w którym kryteria włączenia ograniczały populację do pacjentów z wysokim stopniem niewyrównania hipercholesterolemii, tj. LDL-C \geq 160 mg/dl. Z pozostałych badań (ODYSSEY FHI, FHII oraz LONG TERM) również usiłowano wyodrębnić analogiczną podgrupę pacjentów (aczkolwiek metaanalizę przeprowadzono tyko dla procentowej redukcji stężenia LDL-C). Tym niemniej wnioskowany program lekowy jako kryterium kwalifikacji wskazuje „(...) LDL-C \geq 300 mg/dl (7,7 mmol/dl) lub LDL-C \geq 200 mg/dl (5,2 mmol/dl) u chorych z udokumentowaną chorobą wieńcową (...)”. Dla grupy chorych stosujących oprócz farmakoterapii również LDL-aferezę dostępne jest tyko badanie ODYSSEY ESCAPE, w którym w kryteriach kwalifikacji nie określono konkretnie wymaganego poziomu LDL-C, ale z danych dotyczących charakterystyki populacji wejściowej zawartych w suplemencie wynika, że co najmniej dla części populacji wymogi programu lekowego również nie były spełnione (zwłaszcza poza populacją amerykańską). Ponadto, w wielu innych aspektach populacje badane różniły się od wnioskowanej (w przypadku badań ODYSSEY FHI, ODYSSEY FHII oraz LONG TERM nieznana jest charakterystyka podgrupy z LDL-C \geq 160 mg/dl, dlatego dane przywołane poniżej dotyczą całej populacji tych badań):</p> <ul style="list-style-type: none"> • wnioskowaną dawką produktu leczniczego jest 150 mg, jednak pacjenci w badaniu ODYSSEY FH I i FH II przyjmowali dawkę 75 mg przez pierwsze 12 tygodni i dopiero później tylko u części z nich dawka została podniesiona do 150 mg. Charakterystyka Produktu Leczniczego Praluent również zakłada rozpoczęcie podawania alirokumabu od dawki 75 mg; • Wg programu lekowego pacjenci powinni być uprzednio leczeni ezetymibem, ale warunku tego nie spełniają włączone badania, a w przypadku podstawowego badania ODYSSEY HIGH FH populacja przyjmująca uprzednio ezetymib w ramieniu interwencji to ledwie 19%. Jeszcze niższy jest ten odsetek (14%) w badaniu ODYSSEY LONG TERM, a wyższy tylko w badaniach ODYSSEY FHI (56%) i ODYSSEY FHII (67%). Dla badania ODYSSEY ESCAPE, gdzie pacjenci poddawani byli LDL-aferezie, brak szczegółowych danych (ezetymib nie jest wymieniany wprost, natomiast w ramieniu interwencji 75,6% pacjentów przyjmowało leki z grupy inhibitorów wchłaniania cholesterolu do których należy ezetymib); z kolei w tym badaniu znaczny 	NIE	Populacja uwzględniona w analizie jest szersza niż wnioskowana.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>odsetek pacjentów wykazał nietolerancję statyn (alirokumab ma być podawany w skojarzeniu ze statyną stosowana razem z ezetymibem);</p> <ul style="list-style-type: none"> Tyko 18% populacji badania ODYSSEY LONG TERM cierpiało na heterozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną. 		
<p>- w badaniu ODYSSEY HIGH FH nie sprecyzowano powodu, dla którego wyłączono 3 ośrodki badawcze z badania (łącznie 20 pacjentów, w tym 15 z grupy alirokumabu) (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia). Ze względu na małą liczebność próby, wyłączenie znacznej grupy pacjentów z powodu „ciężkiego naruszenia dobrych praktyk” mogło zaburzyć wyniki.</p>	TAK	
Analiza ekonomiczna		
<p>- w odniesieniu do analizy ekonomicznej, analiza wnioskodawcy nie spełnia § 5 Rozporządzenia w całości, ponieważ analiza została przeprowadzona dla populacji szerszej niż wnioskowana pod względem jej charakterystyki, a ponadto badania ODYSSEY z których zaczerpnięto dane o skuteczności alirokumabu w zakresie zmiany stężenia LDL-C również dotyczą populacji szerszej niż wnioskowana (patrz uwagi do analizy klinicznej powyżej). Ponadto, ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych na których opiera się model zaczerpnięto z populacji brytyjskiej i mogą one nie odpowiadać populacji polskiej. Dodatkowo, w analizie wrażliwości nie testowano wszystkich parametrów mogących mieć wpływ na wyniki (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia) – np. założenia, że efekty działania alirokumabu są stałe w czasie.</p>	TAK	
Analiza wpływu na budżet		
<p>- analiza wpływu na budżet nie zawiera maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w § 6 ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia). W wariantcie analizy wrażliwości, który dotyczy wyjściowej liczebności populacji docelowej wykorzystano dane z publikacji Pająk 2016, które wskazują, że liczba pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią mających ≥ 6 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network wynosi 127 389 osób. Wariantem maksymalnym byłoby jednak oparcie się na danych z badania ECONOMEDICA, które podaje, że chorych tych jest [redacted].</p>	TAK	

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Analizy wnioskodawcy są zgodne z Wytycznymi HTA.

14. Źródła

Badania pierwotne		
ODYSSEY HIGH FH	Ginsberg 2016	Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Lorenzato C, Pordy R, Stroes E. (2016) Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. <i>Cardiovasc. Drugs Ther.</i> 30(1573–7241 (Electronic)):473–483.
	Ginsberg 2016 supp	Supplement: Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher; Henry N. Ginsberg
	Kastelein 2014	Kastelein JJP, Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Langslet G, Lorenzato C, Gipe DA, Baccara-Dinet MT. (2014) Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. <i>Cardiovasc Drugs Ther</i> 28(3):281–289
	NCT01617655	Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (ODYSSEY HIGH FH) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01617655?term=NCT01617655&rank=1 (16.12.2016).
	Dane Sanofi	Poufne dane Sanofi: Efficacy response data, LDL-C secondary efficacy endpoints, Study HIGH FH, Project Code / Study Number / Analysis: SAR236553 / OVERALL / HEOR
ODYSSEY FHI, FH II	Kastelein 2015	Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, Blom D, Civeira F, Krempf M, Lorenzato C, Zhao J, Pordy R, Baccara-Dinet MT, Gipe DA, Geiger MJ, i in. (2015) ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. <i>Eur.Heart J.</i> 36(1522–9645 (Electronic)):2996–3003.
ODYSSEY ESCAPE	Moriarty 2016	Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MA, Duell PB, Hohenstein B, Leebmann J, Ramlow W, Schettler V, Simha V, Steinhagen-Thiessen E, Thompson PD, Vogt A, von SB, Du Y, i in. (2016) Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. <i>Eur.Heart J.</i> 0(1522–9645 (Electronic)):1–8
	Moriarty 2016 supplement	Supplement, Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: Rationale and design of the ODYSSEY ESCAPE trial
	Moriarty 2016a	Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, deGoma E, Duell PB, Hohenstein B, Ramlow W, Simha V, Steinhagen-Thiessen E, Thompson PD, Vogt A, Stritzky B von, Du Y, Manvelian G. (2016) Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: Rationale and design of the ODYSSEY ESCAPE trial. <i>Journal of Clinical Lipidology</i> 10(3):627–634
	Moriarty 2016a supp	Supplementary online material, Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: Rationale and design of the ODYSSEY ESCAPE trial, Moriarty 2016. https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/48/3588/2661759#supplementary-data
	Moriarty 2016 ESC	Moriarty P.M, Parhofer K.G., Babirak S.P., Cornier MA. (2016) Effect of alirocumab on the frequency of lipoprotein apheresis: A randomised Phase III trial. ESC Dostęp: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/Press%20releases/2016/ESC%20Congress/Hot%20Line%20-%20Prevention%20and%20Lipids/ESCAPE.pdf .
	NCT02326220	Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) Undergoing Low-density Lipoprotein (LDL) Apheresis Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov NCT02326220. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02326220?term=odyssey+escape&rank=1 (20.12.2016).
ODYSSEY LONG TERM	Robinson 2015	Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, i in. (2015) Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. <i>New England Journal of Medicine</i> 372(16):1489–1499.
ODYSSEY KT	Koh 2017	Koh K. K., A randomized trial evaluating the efficacy and safety of alirocumab in South Korea and Taiwan (ODYSSEY KT), <i>Journal of clinical lipidology</i> , 2017
Shah 2017	Shah 2017	Shah P, Glueck CJ, Goldenberg N, Min S, Mahida C, Schlam I, Rothschild M, Huda A, Wang P. (2017) Efficacy, safety, Low density lipoprotein cholesterol lowering, and calculated 10-year cardiovascular risk reduction of alirocumab and evolocumab in addition to maximal tolerated cholesterol lowering therapy: a post-commercialization study. <i>Lipids Health Dis</i> 16

Rekomendacje kliniczne	
AACE 2017	Paul S. Jellinger, American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease, Endocrine Practice Vol 23 (Suppl 2) kwiecień 2017
ESC/EAS 2016	Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia Guidance and guidelines NICE. Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta393?unlid=359129534201673065437 (16.12.2017).
NICE 2016	Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, i in. (2016) 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis 253:281–344.
PTL/KLRwP/PTK 2016	Banach M, Jankowski P, Józwiak J, Cybulska B. (2016) Wytyczne PTL/KLRwP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016. Lekarz POZ 4:251–299.
Rekomendacje refundacyjne	
AWMSG 2015	alirocumab (Praluent). Reference No. 1746. Excluded date: 18/08/2015 http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1746
CADTH 2015	Alirocumab. Indications: Primary hypercholesterolemia (non-familial and heterozygous familial), mixed dyslipidemia. Date Recommendation Issued: July 20, 2016. https://www.cadth.ca/alirocumab
HAS 2016	PRALUENT (alirocumab), lipid-lowering agent, anti-PCSK9. Insufficient clinical benefit in primary hypercholesterolaemia (heterozygous familial or non-familial) or mixed dyslipidaemia. Date 20 April 2016. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2629896/en/praluent-alirocumab-lipid-lowering-agent-anti-pcsk9
IQWiG 2016	[A15-47] Alirocumab - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a15-47-alirocumab-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.7168.html
NCPE 2017	Praluent for primary hypercholesterolaemia (heterozygous familial and non-familial) or mixed dyslipidaemia. Completed: 06/06/2017. http://www.ncpe.ie/drugs/alirocumab-praluent/
NICE 2016	Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Technology appraisal guidance [TA393] Published date: 22 June 2016. https://www.nice.org.uk/guidance/ta393
SMC 2016	alirocumab (Praluent). SMC Drug ID: 1147/16. Date Advice Published: 8 August 2016. https://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/1147_16_alirocumab_Praluent/alirocumab_Praluent
Analiza ekonomiczna i wpływu na budżet	
Beliard 2014	Béliard S, Carreau V, Carrié A, i in. Improvement in LDL-cholesterol levels of patients with familial hypercholesterolemia: can we do better? Analysis of results obtained during the past two decades in 1669 French subjects. Atherosclerosis. 2014; 234(1):136–141.
Beliard 2016	Béliard S, Millier A, Carreau V, i in. The very high cardiovascular risk in heterozygous familial hypercholesterolemia: Analysis of 734 French patients. Journal of Clinical Lipidology. 2016; 10(5):1129–1136.e3.
ECONOMEDICA	Economedica Dyslipidemia 2015: wybrane wyniki badania. Sequence 2017.
Mata 2011	Mata N, Alonso R, Badimón L, i in. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). Lipids in Health and Disease. 2011; 10:94.
Nordestgaard 2013	Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, i in. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal. 2013; 34(45):3478–3490a.
Perez de Isla 2016	Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, i in. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolaemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study). Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2016; 36(9):2004–2010.
Pijlman 2010	Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, i in. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. Atherosclerosis. 2010; 209(1):189–194.
Golicki 2015	Golicki D, Niewada M, Karlińska A, Buczek J, Kobayashi A, Janssen MF, Pickard AS. (2015) Comparing responsiveness of the EQ-5D-5L, EQ-5D-3L and EQ VAS in stroke patients. Qual Life Res 24(6):1555–1563.
Mohrschladt 2003	Mohrschladt MF, Westendorp RGJ, Gevers Leuven JA, Smelt AHM. (2004) Cardiovascular disease and mortality in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 172(2):329–335.
Ara 2010	Ara R, Brazier JE. (2010) Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. Value Health 13(5):509–518.
Kurzyna 2013	Kurzyna M. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce w roku 2013. 3 Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Białystok 8-9 listopada 2013.

Pozostałe publikacje	
ESC/EAS 2012	European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European Heart Journal (2012) 33, 1635–1701
IAS 2014	Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia—full report. J Clin Lipidol. 2014 Jan-Feb;8(1):29-60.
PTK/PGR 2012	Wożakowska-Kapłon B. et al. Zalecenia postępowania w dyslipidemii – propozycje algorytmu dla lekarzy rodzinnych. Forum Medycyny Rodzinnej 2012; 6(6): 261-282.
SFEL 2013	Rynkiewicz A., Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. Kardiologia Polska 2013; 71, 1: 107–111

15. Załączniki

- Załącznik 1. Alirokumab (Praluent) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. [redacted] HTA Consulting, Kraków 2017 r.,
- Załącznik 2. Alirokumab (Praluent) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza kliniczna. Wersja 2.0. [redacted] HTA Consulting, Kraków 2017 r.,
- Załącznik 3. Alirokumab (Praluent) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.0. [redacted] HTA Consulting, Kraków 2017 r.,
- Załącznik 4. Alirokumab (Praluent) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza wpływu na budżet. Wersja 2.0. [redacted] HTA Consulting, Kraków 2017 r.,
- Załącznik 5. Alirokumab (Praluent) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. [redacted] HTA Consulting, Kraków 2017 r.