

Rekomendacja nr 9/2018

z dnia 17 stycznia 2018r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Praluent (alirokumab), 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 2 wstrzykiwacze, każdy zawierający wkład po 1 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Praluent (alirokumab), 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 2 wstrzykiwacze, każdy zawierający wkład po 1 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)” **pod warunkiem zapewnienia użyteczności kosztowej terapii.**

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzona w porównaniu z placebo wykazała znamienne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie redukcji stężenia cholesterolu (zarówno procentowego jak i wartości bezwzględnych). W zakresie bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami.

Należy mieć jednak na uwadze, że włączone do analiz badania dotyczyły populacji szerszej niż wnioskowana. Ponadto badania włączone do analizy odbiegały charakterystyką pacjentów od wnioskowanego programu lekowego, jak również różniły się w tym zakresie między sobą.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że w populacji stosującej leczenie farmakologiczne terapia dodana alirokumabem jest droższa i skuteczniejsza. Natomiast w populacji leczonych LDL-aferezą terapia jest dominująca.

Zaznaczenia wymaga jednak fakt, że model ekonomiczny charakteryzuje się wieloma ograniczeniami szczegółowo opisanymi w dalszej części rekomendacji. Zastrzeżenia budzi przede wszystkim przyjęcie stałego efektu terapii w populacji pacjentów leczonych LDL-aferezą, jak również wykonywanie zabiegów LDL-aferezy co 2 tygodnie, co może nie odpowiadać rzeczywistym warunkom klinicznym. Ponadto struktura modelu nie uwzględnia wszystkich potencjalnie istotnych stanów, jak np. przemijający atak niedokrwienny lub stabilna dławica piersiowa oraz ma ograniczone możliwości uwzględnienia następujących po

sobie zdarzeń sercowo-naczyniowych, których ilość i tempo zachodzenia w czasie zmieniają prawdopodobieństwo zaistnienia kolejnych zdarzeń.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej. Należy mieć jednak na uwadze niepewności związane z liczebnością populacji docelowej, gdyż analizy opierają się głównie na danych zagranicznych i opiniach ekspertów.

W opinii Prezesa zasadnym wydaje się, aby wnioskodawca pogłębił RSS, celem obniżenia wartości ICUR co najmniej do wysokości progu opłacalności, tak aby technologia była użyteczna kosztowo niezależnie od stosowanej terapii podstawowej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Praluent (alirokumab), 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 2 wstrzykiwacze, każdy zawierający wkład po 1 ml, EAN 5909991236618, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi: [REDACTED].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”, z odpłatnością dla pacjenta bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej. Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia (ICD-10 E 78.0 - czysta hipercholesterolemia) to zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) w osoczu. Według 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.

Można wyróżnić następujące postaci hipercholesterolemii:

1. pierwotna – będąca wynikiem współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych:
 - rodzinna (monogenowa):
 - 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);
 - postać heterozygotyczna (heFH) (połowa cząsteczek receptora LDL jest aktywna), w której stężenie TC wynosi zazwyczaj 5 – 10 mmol/l (200 – 400 mg/dl), a miażdżycy 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),
 - wielogenowa – 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 monogenowej i wynosi ≥ 190 mg/dl,

2. wtórna – do głównych przyczyn podwyższonego poziomu 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.

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.

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.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w leczeniu hipercholesterolemii zaleca się stosowanie: statyn, fibratów, ezetymibu, inhibitorów proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. proprotein convertase subtilisin kexin type 9, PCSK9) (ewolokumabu lub alirokumabu), jak również leczenie z wykorzystaniem LDL-aferezy.

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 lecznictwa 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.

W ramach analiz wnioskodawca wskazał jako komparator dla wnioskowanej technologii medycznej placebo co można uznać za wybór zasadny, gdyż terapia z wykorzystaniem alirokumabu (ALI) polega na intensyfikacji dotychczasowego leczenia hipolipemizującego poprzez dołączenie ALI w dawce 150 mg do aktualnie przyjmowanej terapii zarówno u pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie, jak i u chorych korzystających również z LDL-aferezy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Alirokumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, które wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lek Praluent jest zarejestrowany 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.

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem węższym niż zarejestrowane (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono 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 oraz 1 badanie porównujące ALI względem PLC u pacjentów leczonych LDL aferezą - ODYSSEY ESCAPE.

Jako główne badania w analizie klinicznej wskazano badania ODYSSEY HIGH FH oraz ODYSSEY ESCAPE. Pozostałe badania odbiegały od założeń programu lekowego.

Wszystkie badania stanowiły dwuramienne próby kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych, do których włączono łącznie od 62 do 2341 pacjentów. Okres interwencji we wszystkich badaniach dot. pacjentów stosujących farmakoterapię wynosił 78 tyg., przy czym dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano do 86 tyg. W badaniu ODYSSEY ESCAPE okres obserwacji wynosił 18 tygodni. Zgodnie z oceną wg Cochrane Colaboration włączone badania w większości domen charakteryzowały się niskim ryzykiem wystąpienia błędów systematycznego.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- WMD (ang. weighted mean difference) - średnia ważona różnic;
- RB (ang. relative benefit) - korzyść względna;
- RR (ang. relative risk, risk ratio) - ryzyko względne;

- OR (ang. odds ratio) – iloraz szans;
- LSMD (ang. least squares mean difference) - różnica średnich najmniejszych kwadratów;
- NNT (ang. number needed to treat) - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- NNH (ang. number needed to harm) - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego.

Skuteczność

Pacjenci leczenia farmakologicznie

Wyniki badania ODYSSEY HIGH FH wykazały różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w porównaniu z placebo w zakresie:

- procentowej redukcji stężenia LDL-C, WMD = -39,1 [95% CI: -53,6; -24,6] w 52 tyg., WMD = -39,00 [95% CI: -54,6; -23,5] w 78 tyg.
- bezwzględnej redukcji stężenia LDL-C [mg/dl] w stosunku do wartości wyjściowych WMD = -75,3 [95% CI: -98,4; -52,2] w 24 tyg.
- stężenia LDL-C [mg/dl] w 24 tyg. WMD = -75,3 [95% CI: -98,08; -52,52]
- odsetka pacjentów osiągających cele terapeutyczne w zakresie redukcji stężenia LDL-C:
 - Odsetek pacjentów osiągających LDL-C <100 mg/dl lub <70 mg/dl (zgodnie z ryzykiem CV), RB = 7,15 [95% CI: 1,81; 28,26], NNT = 3 [3; 5]
 - Odsetek pacjentów osiągających LDL-C <70 mg/dl,
 - po 12 tyg. RB = 22,50 [95% CI: 1,40; 360,41], NNT = 4 [95% CI: 3; 6];
 - po 24 tyg. RB = 11,34 [95% CI: 1,60; 80,55], NNT = 4 [95% CI: 3; 6];
 - po 52 tyg. RB = 4,58 [95% CI: 1,14; 18,40], NNT = 5 [95% CI: 3; 11].
 - Odsetek pacjentów osiągających LDL-C <100 mg/dl,
 - po 12 tyg. RB = 45,50 [95% CI: 2,89; 717,55], NNT = 2 [95% CI: 2; 2];
 - po 24 tyg. RB = 4,93 [95% CI: 1,92; 12,68], NNT = 3 [95% CI: 2; 4];
 - po 52 tyg. RB = 7,89 [95% CI: 2,03; 30,67], NNT = 3 [95% CI: 2; 4].
 - Odsetek pacjentów z ≥50 procentową redukcją LDL-C, RB = 6,41 [95% CI: 2,13; 19,30], NNT = 3 [95% CI: 2; 4].

Brak różnic istotnych statystycznie we włączonych badaniach odnotowano w zakresie:

- Stężenia LDL-C [mg/dl] względem wartości w tygodniu 0. ;

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

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]).

Pacjenci leczenia LDL-aferezą

Wyniki badania ODYSSEY ESCAPE wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem placebo w zakresie:

- procentowej redukcji stężenia LDL mierzonej przed zabiegiem LDL-C aferezy,
 - LSMD = -55,30 [95% CI: -63,1; -47,5] w 6 tyg.,
 - LSMD = -46,4 [95% CI: -62,3; -30,5] w 18 tyg.
- stężenia LDL-C [mg/dl] i
 - w 6 tyg. LSMD = -95,00 [95% CI: -108,18; -81,82],
 - w 18 tyg. LSMD = -81,00 [95% CI: -107,28; -54,72];
- uśrednionego w czasie stężenia LDL-C [mg/dl] o LSMD = -54,0 [95% CI: -81,20; -26,80]
- odsetka pacjentów osiągających założone stężenie LDL-C:
 - Odsetek pacjentów z min 30 procentową redukcją LDL-C,
 - w 6 tyg. RR = 19,98 [95% CI: 2,95; 135,44], OR = 144,4 [95% CI: 21; ∞], NNT = 2 [95% CI: 1; 2],
 - w 18 tyg. RR = 28,81 [95% CI: 1,84; 450,17], OR = 39,8 [95% CI: 6,3; ∞], NNT = 2 [95% CI: 2; 2];
 - Odsetek pacjentów z min 50 procentową redukcją LDL-C,
 - w 6 tyg. RR = 27,76 [95% CI: 1,77; 434,21], OR = 48,1 [95% CI: 6,9; ∞], NNT = 2 [95% CI: 2; 3],
 - w 18 tyg. RR = 19,38 [95% CI: 1,23; 306,60], OR = 39,8 [95% CI: 6,3; ∞], NNT = 3 [95% CI: 2; 4];
 - Odsetek pacjentów z LDL-C < 25 mg/dl w dwóch kolejnych pomiarach w 18 tyg. po zabiegu LDL-aferezy, RR = 2,95 [95% CI: 1,17; 7,41], NNT = 2 [95% CI: 1; 6]
- Procentowej zmiany stężenia parametrów lipidowych:
 - całkowitego cholesterolu:
 - w 6 tyg., LSMD = -39,40 [95% CI: -45,6; -33,2]
 - w 18 tyg., LSMD = -39,1 [95% CI: -43,8; -20]
 - nie-HDL-C:
 - w 6 tyg., LSMD = -50,00 [95% CI: -57,3; -42,7]
 - w 18 tyg., LSMD = -40,40 [95% CI: -54,8; -26,1]
 - Lipoproteiny (a) (Lp (a)) w 6 tyg., LSMD = -14,1 [95% CI: -26,5; -1,7]
 - Apolipoproteiny B (Apo B):
 - w 6 tyg., LSMD = -44,00 [95% CI: -51,3; -36,6]/
 - w 18 tyg., LSMD = -35,2 [95% CI: -47,3; -23,2]
 - trójglicerydów w 6 tyg., LSMD = -15,8 [95% CI: -29,2; -2,5]
 - Apo A1 w 18 tyg., LSMD = 8,8 [95% CI: 0,4; 17,2]
- Większego prawdopodobieństwa redukcji częstości zabiegów LDL-aferezy:
 - Prawdopodobieństwo 100% (całkowite zaprzestanie zabiegów), RR = 27,76 [95% CI: 1,77; 434,21], NNT = 2 [95% CI: 2; 3]

- Prawdopodobieństwo $\geq 50\%$, RR= 6,66 [95% CI: 2,33; 19,03], NNT =2 [95% CI: 2; 2]
- Prawdopodobieństwo 0% (częstotliwość zabiegów zgodna z planowaną), RR=0,09 [95% CI: 0,01; 0,66], NNT=4 [95% CI: 3; 17]

Brak różnic istotnych statystycznie we włączonych badaniach odnotowano w zakresie:

- procentowej zmiany stężenie LDL-Cb [mg/dl] względem wartości wyjściowej,
- odsetka pacjentów z LDL-C <25 mg/dl w dwóch kolejnych pomiarach przed zabiegiem LDL-aferezy,
- procentowej zmiany stężenia Lp (a) w 18 tyg.,
- procentowej zmiany stężenia trójglicerydów w 18 tyg.,
- procentowej zmiany stężenia HDL-C w 6 i 18 tyg.,
- procentowej zmiany stężenia Apo A1 w 6 tyg.

Bezpieczeństwo

Pacjenci leczeni farmakologicznie

Wyniki badań: ODYSSEY FHI, FHII, HIGH FH oraz LONG TERM wskazują, że dołączenie ALI do dotychczasowej terapii hipolipemizującej charakteryzuje się porównywalnym do PLC ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądane zaistniałych w trakcie leczenia ogółem (TEAE, ang. treatment emergent adverse events), w tym zdarzeń o ciężkim nasileniu (TESAE, ang. treatment-emergent serious adverse events),
- TEAE prowadzących do przerwania terapii,
- zgonu,
- 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 hospitalizacje z powodu zastoinowej niewydolności serca o podłożu wieńcowym i rewaskularyzację tętnic wieńcowych spowodowaną udarem.

W grupie leczonej ALI obserwowano natomiast istotnie statystyczną większą utratę pacjentów z badania ogółem, niezależnie od przyczyny (RR = 1,16 [1,03; 1,32]), NNH = 29 (15; 270). Z badań ODYSSEY FHI, FHII, HIGH FH oraz LONG TERM w grupie otrzymującej ALI zostało utraconych sumarycznie 27% pacjentów.

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

W badaniach ODYSSEY FHI, FHII, HIGH FH oraz LONG TERM najczęściej raportowanymi TEAE ($\geq 20\%$ pacjentów populacji łącznej), 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.

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 (TESAE), 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.

Ryzyko wystąpienia TEAE o szczególnej istotności klinicznej było większe w ramieniu ALI niż PLC (różnica nieistotna statycznie). 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.

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 znamiennych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami również w odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych o rzadszej częstotliwości występowania.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) 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 odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie bezpieczeństwa stosowania alirokumabu na stronie FDA, URPL oraz EMA.

Skuteczność praktyczna

Odnaleziono jedno badanie (Shah 2017) dotyczące skuteczności praktycznej ALI oraz ewolokumabu (EVO), prowadzone w populacji 72 pacjentów z heFH i/lub chorobami układu krążenia (choroby tętnic szyjnych, udar mózgu lub epizod niedokrwienności 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.

U pacjentów przyjmujących ALI w dawce 150 mg zaobserwowano znamiennej 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; $p < 0,0001$). Istotnej statystycznie poprawie uległy także pozostałe parametry lipidowe, w tym frakcje aterogenne, takie 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 zdarzeń niepożądanych raportowano u 47% leczonych ALI w dawce 150 mg, najczęściej opisywano objawy grypopodobne związane z układem mięśniowym.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W badaniu ODYSSEY HIGH FH w 3 ośrodkach raportowano nieprzestrzeganie zasad dobrej praktyki klinicznej (GCP, ang. good clinical practice). 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 analizie klinicznej wnioskodawca przedstawił wynik dla całej populacji mITT (modified intention-to-treat), z uwzględnieniem pacjentów, u których leczenie prawdopodobnie się nie zaczęło.

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące aspekty:

- Wszystkie punkty końcowe badań włączonych do analizy są surogatami, brak jest twardych punktów końcowych. Niemniej jednak wnioskodawca przedstawił literaturę dowodzącą korelacji pomiędzy stężeniem LDL-C a ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych
- Odnalezione badania włączone do analizy klinicznej różnią się znacznie od siebie oraz od wnioskowanego programu lekowego m.in. w zakresie dawkowania, przebytego wcześniej leczenia ezetymibem, oraz wyjściowego stężenia LDL-C:
 - Populacja pacjentów w uwzględnionych badaniach jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. W grupie pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie, kryteria włączenia badania HIGH FH ograniczały populację do pacjentów z wysokim stopniem niewyrównania hipercholesterolemii, tj. LDL-C \geq 160 mg/dl. Natomiast 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 (...)”.
 - Zapisy programu lekowego wskazują, że pacjenci powinni być uprzednio leczeni ezetymibem, ale warunku tego nie spełniają włączone do analizy badania, a w przypadku podstawowego badania ODYSSEY HIGH FH populacja przyjmująca uprzednio ezetymib w ramieniu interwencji to jedynie 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 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.
- 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 wynika, że co najmniej dla części populacji wymogi programu lekowego nie były spełnione (zwłaszcza poza populacją amerykańską). Ponadto badanie to przeprowadzono w krótkim horyzoncie czasowym (18 tyg.).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 zł. (3 x 44 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono przy użyciu analizy użyteczności kosztów w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (pacjent +NFZ, w ramach analizy wrażliwości). W analizie porównywano:

- 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.

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne: koszty interwencji, koszty terapii podstawowej, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia ostrych zespołów wieńcowych, koszty leczenia niedokrwiennego udaru mózgu, koszty rewaskularyzacji, koszty hospitalizacji zakończonej zgonem spowodowanym CVE. Obliczenia przedstawiono w wariancie uwzględniającym prewencję pierwotną i wtórną.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie alirokumabu obok terapii podstawowej zamiast farmakoterapii nie jest kosztowo-użyteczne. Wówczas alirokumab jest skuteczniejszy i droższy, a wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności wynosi:

- w wariancie bez RSS
 - [] zł/QALYG w przypadku prewencji pierwotnej,
 - [] zł/QALYG w przypadku prewencji wtórnej,
- w wariancie z RSS
 - [] zł/QALYG w prewencji pierwotnej,
 - [] zł/QALYG w prewencji wtórnej.

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.

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:

- w przypadku gdy terapię podstawową stanowi jedynie farmakoterapia:
 - [] zł w przypadku prewencji pierwotnej;
 - [] zł w przypadku prewencji wtórnej;
- w przypadku gdy terapię podstawową stanowi farmakoterapia z zabiegami LDL-aferezy:
 - 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.

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

Analiza probalibistyczna wskazuje, że 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.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- model ekonomiczny opiera się 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;
- w modelu ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVE) przyjęto takie jak w modelu oryginalnym (NICE), czyli dla populacji brytyjskiej, zatem mogą one nie odpowiadać populacji polskiej. Dodatkowo, populacja pacjentów opisana w bazie THIN, z której zaczerpnięto dane o ryzykach sercowo-naczyniowych w przypadku prewencji pierwotnej, nie odpowiada w pełni charakterystyką populacji ocenianej – m. in. pacjenci nie przyjmowali 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;

- 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. Należy jednak wskazać, publikacje nie różnicują tych populacji ani nie podają jaki odsetek uczestników badania należał do grupy stosującej prewencję pierwotną a jaki wtórną;
- 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. 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. Pomędzy tygodniem 15 a 18 odnotowano zaś 50-procentową redukcję. Sugeruje to, że osiągnany efekt może nie być stały w czasie, czego w analizie nie uwzględniono. 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. Należy zauważyć też, że w tym przypadku uzyskane w analizie szacunki kosztów charakteryzuje bardzo szeroki przedział ufności, co wskazuje na ich znaczną niepewność.
- w modelu koszty zawału serca, niestabilnej dusznicy bolesnej czy udaru mózgu naliczane są tylko do 3 lat po zdarzeniu co może nie być wystarczające. Ponadto 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.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej mają wpływ następujące aspekty:

- analiza ekonomiczna została oparta o wyniki analizy klinicznej, zatem wszystkie zidentyfikowane ograniczenia analizy skuteczności mają zastosowanie również w analizie ekonomicznej;
- struktura modelu ekonomicznego nie uwzględnia wszystkich potencjalnie istotnych stanów, jak np. przemijający atak niedokrwienności lub stabilna dławica piersiowa. Ponadto 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 także leczenia zdarzeń niepożądanych spowodowanych przez stosowane leczenie;
- 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). 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]).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na wyższość wnioskowanej technologii nad placebo w związku z czym nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w 3 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ i wspólnej (pacjent + NFZ, jako wariant analizy wrażliwości). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie Praluent po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi ■ w 2018 roku, ■ w roku 2019 oraz ■ w 2020 roku. W analizie uwzględniono koszty alirokumabu, koszt statyn i ezetymibu, koszt wykonania zabiegu LDL-aferezy, koszt monitorowania leczenia, koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

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/ ■ mln zł, 8,93 mln zł/ ■ mln zł i 22,67 mln zł/ ■ mln zł w pierwszych trzech latach po wprowadzeniu programu lekowego, odpowiednio w wariantcie bez i z RSS.

Największy wpływ na wyniki analizy w mają założenia dotyczące rozpowszechnienia LDL-aferezy oraz dotyczące rozpowszechnienia alirokumabu. Uwzględniając maksymalne rozpowszechnienie ALI (100% od chwili rozpoczęcia refundacji) 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 pojawią się oszczędności po stronie płatnika.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- 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).
- 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 oraz leków stosowanych w nadciśnieniu płucnym. Rzeczywiste rozpowszechnienie alirokumabu w przypadku wprowadzenia refundacji tego leku może odbiegać od wyników przeprowadzonych oszacowań.
- Rozpowszechnienie terapii obecnie stosowanych w populacji docelowej przyjęto na podstawie danych NFZ o liczbie LDL-aferez wykonanych w latach 2011-2015 oraz arbitralnego założenia, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej poddani są leczeniu hipolipemizującemu. Nie jest jednak znane rzeczywiste rozpowszechnienie terapii stosowanych w zdefiniowanej populacji chorych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy zauważyć, że mimo propozycji RSS technologia nie jest użyteczna kosztowo. Dlatego też zasadnym wydaje się, aby wnioskodawca pogłębił RSS, celem obniżenia wartości ICUR co najmniej do wysokości progu opłacalności.

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 rozgraniczć 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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

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).

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego (z uwzględnieniem RSS) związane z finansowaniem preparatu Praluent wyniosą około [redacted] mln zł w 2018 roku, [redacted] mln zł w 2019 roku oraz [redacted] mln zł w 2020 roku w wariancie z RSS. 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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje postępowania klinicznego:

- Polskie Towarzystwo Lipidologiczn/ Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce/ Polskie Towarzystwo Kardiologiczne - PTL/KLRwP/PTK 2016
- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2016
- European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society - ESC/EAS 2016
- American Association of Clinical Endocrinologists - AACE 2017

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.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących finansowania alirokumabu w hipercholesterolemii. Z odnalezionych rekomendacji 3 (Canadian Agency

for Drugs and Technologies in Health 2016, Scottish Medicines Consortium 2016, National Institute for Health and Care Excellence 2016) były pozytywne z ograniczeniami. Ograniczenia dotyczyły obniżenia ceny oraz doprecyzowania kryteriów jakie muszą spełnić pacjenci by móc otrzymać leczenie alirokumabem. Trzy (Haute Autorité de Santé 2016, National Centre for Pharmacoeconomics 2017, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2016) były negatywne z powodu niewystarczającej korzyści klinicznej lub braku efektywności kosztowej.

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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.10.2017r.. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.596.2017.15.MC), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Praluent (alirokumab), 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 2 wstrzykiwacze, każdy zawierający wkład po 1 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 10/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Praluent (alirokumab), w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Praluent (alirokumab), w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”
2. Analiza weryfikacyjnej nr OT.4331.7.2017 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)””. Data ukończenia: 4 stycznia 2018 r.