



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Praluent (alirokumab)
we wskazaniu:
miażdżycy wielopoziomowa (ICD-10: I70)

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.19.2020

Data ukończenia: 4 marca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Sanofi-Aventis).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Sanofi-Aventis) 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Sanofi-Aventis).

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALT	aminotransferaza alaninowa
ARR	bezwzględna różnica ryzyk/bezwzględne zmniejszenie ryzyka (ang. absolute risk reduction)
ASC	ostry zespół wieńcowy (ang. acute coronary syndrome)
ASCVD	zdarzenia sercowo-naczyniowe o podłożu miażdżycy (ang. atherosclerotic cardiovascular disease)
AST	aminotransferaza asparaginianowa
CAD	choroba wieńcowa (ang. coronary artery disease)
CeVD	choroba naczyń mózgowych (ang. cerebrovascular disease)
CHD	choroba niedokrwienna serca
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności
CV	zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular)
EAS	European Atherosclerosis Society
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. European Medicines Agency)
ESC	European Society of Cardiology
EWO	ewolokumab
FAERS	system FDA do raportowania zdarzeń niepożądanych (ang. FDA Adverse Event Reporting System)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HDL/HDL-C	lipoproteina wysokiej gęstości/cholesterol LDL
HR	współczynnik ryzyka/hazard względny (ang. hazard ratio)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ISCP	International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy
ISHR	International Society for Heart Research
ITT	analiza ITT (ang. intention-to-treat analysis), analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDL/LDL-C	lipoproteina niskiej gęstości/cholesterol LDL
LEAD	choroba tętnic kończyn dolnych
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
LLT	leczenie obniżające stężenie lipidów (ang. lipid-lowering therapies)
LMT	leczenie modyfikujące stężenie lipidów (ang. lipid-modifying-therapy)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricle ejection fraction)
MACE	ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular events)

MI	zawał mięśnia sercowego
MSAD	wielopoziomowa choroba tętnic
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NSTEMI	zawał serca bez uniesienia odcinka ST (ang. non-ST-elevation myocardial infarction)
NYHA	New York Heart Association
PAD	choroba tętnic obwodowych (ang. peripheral artery disease)
PCSK9	proproteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny 9 (ang. proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)
PLC	placebo
PoVD	choroba wielonaczyniowa (ang. polyvascular disease)
PTBNM	Polskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SAE	ciężkie/poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. ST-elevation myocardial infarction)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
TG	triglicerydy
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
VHR	pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem (ang. very high risk)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
WZW B	wirusowe zapalenie wątroby typu B
WZW C	wirusowe zapalenie wątroby typu C

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	12
2.3. Oceniana technologia.....	12
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	14
3.1. Przegląd Agencji	14
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	14
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	15
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	18
3.2. Dodatkowe informacje.....	25
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	26
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	27
6. Konkurencyjność cenowa	31
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	32
8. Piśmiennictwo	33
9. Załączniki.....	35
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	35

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 11.02.2020 r., znak PLD.46434.6855.2019.AK (data wpływu do Agencji 11.02.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 2 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Praluent (alirokumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, we wskazaniu: miażdżycza wielopoziomowa (ICD-10: I70) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: wcześniej zastosowane terapie: rozuwastatyna, ezetymib, fenofibrat, dodatkowo perindopryl, kłopidogrel, kw. acetylosalicylowy, metoprolol, iwabradyna (pacjent po 2 zawałach serca). Wskazano też, że pacjent, którego dotyczy zlecenie MZ nie kwalifikuje się do programu lekowego (nie rozpoznano rodzinnej hipercholesterolemii).

W 2017 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10: E78.01)”. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne.

Problem zdrowotny

Miażdżycza to przewlekła choroba zapalna tętnic charakteryzująca się tworzeniem swoistych zmian w ścianie naczyń z naciekami zapalnymi, gromadzeniem lipidów i włóknieniem. Zaawansowane formy miażdżycy charakteryzują się znacznym pogrubieniem błony wewnętrznej w wyniku odkładania się cholesterolu oraz zmian włóknisto-rozplamowych, a jej powikłania wynikają zarówno z upośledzenia przepływu krwi w narządach, jak też zatorów w tętnicach i naczyniach mikrokrążenia, wywołanych skrzeplinami tworzącymi się na blaszce miażdżycowej. Choroba miażdżycowa jest najczęstszą patologią w układzie tętniczym.

Ilość i rozległość zmian miażdżycowych jest u większości chorych proporcjonalna do wieku. Wśród osób młodych przed 35. rokiem życia najczęstszą lokalizacją miażdżycy są tętnice wieńcowe; objawowa miażdżycza w innych lokalizacjach jest domeną ludzi starszych. Jednakże w praktyce klinicznej nierzadko spotyka się chorych w 4. i 5. dekadzie życia z zaawansowaną wielopoziomą, tj. wieloobszarową miażdżycą. Biorąc pod uwagę klasyczne czynniki ryzyka, nie zawsze można wytłumaczyć zaawansowanie miażdżycy u tych chorych.

W 2013 r. w Polsce z przyczyn kardiologicznych zmarło ponad 177 tys. osób, co stanowiło 45,8% wszystkich zgonów, tj. na każde 100 tys. ludności kraju 461 osób zmarło w wyniku schorzeń układu krążenia. Miażdżycza (ICD-10 I70) stanowiła ponad 20% zgonów wśród chorób sercowo-naczyniowych, tj. ponad 36 tys. wskazań w 2013 r., z czego ponad 34 tys. dotyczyło uogólnionej i nieokreślonej miażdżycy.

Miażdżycza coraz częściej stwierdzana jest wieloobszarowo. Rozpowszechnienie wielopoziomowej miażdżycy ocenia się różnie – od 10 do 71% wśród chorych z miażdżycą w zależności od wykorzystywanych metod obrazowych oraz przyjętych kryteriów rozpoznania „zajęcia” obszaru.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według prof. Witkowskiego (Prezesa Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego) skutkiem następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowotnego mogą być: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia. Ponadto, „pacjenci z miażdżycą tętnic wieńcowych, po przebytych zawałach serca (STEMI, NSTEMI) oraz miażdżycą zlokalizowaną w innych łożyskach naczyniowych (tętnice obwodowe, tętnice dogłowe) i poziomem cholesterolu LDL \geq 100 mg% są niewątpliwie chorymi o najwyższym stopniu zagrożenia zgonem (w tym przedwczesnym, tzn. do 65 roku życia), powtórny zawałem serca oraz udarem mózgu”.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego włączono badanie RCT ODYSSEY OUTCOMES (badanie rejestracyjne produktu leczniczego Praluent dla wskazania: miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego), do którego włączano pacjentów z miażdżycą, u których wystąpił co najmniej 1 epizod sercowo-naczyniowy; 2 publikacje w których przedstawiano wyniki dla poszczególnych subpopulacji pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES: Roe 2019 (subpopulacja pacjentów z: bardzo wysokim ryzykiem (VHR) ogółem oraz z VHR z wieloma wcześniejszymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi o podłożu miażdżycy (ASCVD) i pacjentów z VHR z 1 wcześniejszym ASCVD i wieloma innymi czynnikami zwiększającymi ryzyko) i Jukema 2019 (subpopulacji pacjentów z chorobą wielonaczyniową); 2 analizy post-hoc: Bruckert 2019 (populacja pacjentów po przebytych epizodach sercowo-

naczyniowym) i Vallejo-Vaz 2019 (subpopulacja pacjentów z chorobą wielonaczyniową). W ramach oceny skuteczności praktycznej włączono badanie PEARL (badanie otwarte, prospektywne, nieinterwencyjne).

Skuteczność

Badanie ODYSSEY OUTCOMES

W grupie leczonej alirokumabem ryzyko wystąpienia MACE (ciężkie niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe, zdefiniowane jako: zgon w wyniku choroby wieńcowej, niezakończony zgonem zawału mięśnia sercowego, zakończony i zakończony zgonem udaru niedokrwienny mózgu i niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji) było istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie otrzymującej placebo (HR=0,85 (95% CI: 0,78; 0,93); $p<0,001$).

Spośród głównych drugorzędowych punktów końcowych, ryzyko jakiegokolwiek zdarzenia związanego z chorobą niedokrwienną serca, poważnej choroby niedokrwiennej serca, jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego, złożonego zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawału mięśnia sercowego bez zgonu lub udaru niedokrwienego mózgu niezakończonego zgonem było istotnie statystycznie niższe u pacjentów stosujących alirokumab niż otrzymujących placebo.

Ogółem zmarło 3,5% pacjentów w grupie alirokumabu i 4,1% w grupie placebo.

W subpopulacjach pacjentów: z VHR ogółem, z VHR z ASCVD i pacjentów z VHR z 1 wcześniejszym ASCVD i wieloma innymi czynnikami zwiększającymi ryzyko w odniesieniu do MACE oraz zgonów nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą pacjentów stosujących alirokumab a grupą otrzymujących placebo.

Wśród pacjentów z chorobą wielonaczyniową, w subpopulacjach pacjentów z chorobą tętnic obwodowych (PAD) i chorobą wieńcową (CAD), z CAD i chorobą naczyń mózgowych (CeVD) oraz u pacjentów z CAD, PAD i CeVD w odniesieniu do MACE nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą pacjentów stosujących alirokumab a grupą otrzymujących placebo. Natomiast w odniesieniu do zgonów, w subpopulacjach z CAD i CeVD oraz z CAD, PAD i CeVD, w grupie stosującej alirokumab stwierdzono mniejszy odsetek zgonów niż w grupie placebo, natomiast w subpopulacji z CAD i CeVD różnice nie były istotne statystycznie.

Badanie Bruckert 2019

Po 24 tyg. obserwacji, stosowanie alirokumabu istotnie statystycznie obniżyło poziom LDL-C względem wartości początkowych (baseline). Pacjenci leczeni alirokumabem oraz statynami osiągnęli podczas terapii poziom LDL-C 47,6 mg/dL (dawka alirokumabu 150 mg) lub 63,1 mg/dL (gdy była możliwa zmiana dawki alirokumabu z 75 do 150 mg), natomiast w grupie placebo poziomy te były wyższe, odpowiednio: 118,5 mg/dL i 126,1 mg/dL. Również w odniesieniu do porównania alirokumab vs ezetylib, niezależnie czy były stosowane dodatkowo statyny, w grupie leczonej alirokumabem raportowano niższe poziomy LDL-C niż w grupie kontrolnej.

Vallejo-Vaz 2019

Pacjenci z ASCVD i PoVD stosujący alirokumab uzyskali poprawę/większą poprawę poziomu LDL-C względem baseline niż pacjenci stosujący placebo (alirokumab: -59,1% vs placebo: 1,1%) czy ezetylib (alirokumab: -52,2% vs ezetylib: -22,3%), jednakże różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej.

Bezpieczeństwo

Badanie ODYSSEY OUTCOMES

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE) oraz zaburzeń w wynikach laboratoryjnych była porównywalna w obu porównywanych grupach (komentarz analityka Agencji: należy zaznaczyć, iż na podstawie oszacowań własnych analityków Agencji różnice w AE (RR=0,98 (95% CI: 0,97; 1,00), $p=0,035$), SAE (RR=0,94 (95% CI: 0,89; 0,98), $p=0,01$) i AE (RR=0,81 (95% CI: 0,67; 0,99), $p=0,04$) prowadzących do zgonu pomiędzy porównywanymi grupami są na granicy istotności statystycznej). Wyjątkiem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (swędzenie, zaczerwienienie, obrzęk), które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie alirokumabu (3,8%) niż w grupie placebo (2,1%) ($p<0,001$). Reakcje te były zazwyczaj łagodny charakter, natomiast u 26 pacjentów w grupie alirokumabu i 3 w grupie placebo były przyczyną przerwania leczenia. Zaburzenia neurokognitywne raportowano u 1,5% pacjentów w grupie alirokumabu i 1,8% w grupie placebo, udar krwotoczny u odpowiednio $<0,1\%$ i $<0,2\%$. Zneutralizowane przeciwciała przeciwciałkowe (ang. neutralizing anti-drug antibodies) stwierdzono u 0,5% pacjentów przyjmujących alirokumab i mniej niż 0,1% w grupie placebo.

Badanie Bruckert 2019

Alirokumab był ogólnie dobrze tolerowany w porównaniu z grupą kontrolną (placebo lub ezetylib). Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, wśród pacjentów, którzy wcześniej doświadczyli zawału

serca lub udaru niedokrwinnego, wystąpiło u 79,7% pacjentów stosujących alirokumab vs 81,5% pacjentów z grupy kontrolnej. Ogólne odsetki poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, AE prowadzących do przerwania leczenia oraz AE prowadzących do zgonu były porównywalne w grupie alirokumabu i grupie kontrolnej (komentarz analityka Agencji: należy zaznaczyć, iż na podstawie oszacowań własnych analityków Agencji różnice w AE prowadzących do zgonu dla porównania alirokumabu względem ezetymibu są istotne statystycznie).

Vallejo-Vaz 2019

Profil bezpieczeństwa był porównywalny w obu grupach (alirokumab vs gr. kontrolna). Wyjątkiem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które występowały częściej w grupie alirokumabu. Reakcje te miały zazwyczaj łagodny charakter.

Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo

Badanie PEARL

Po 24 tygodniach terapii alirokumabem średni poziom LDL-C istotnie statystycznie obniżył się względem baseline o 48,6%. Osiągnięta redukcja LDL-C pozwoliła 48,5% pacjentów (n=297) uzyskać poziom LDL-C ≤ 70 mg/dL lub ≤ 70 mg/dL (w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego), a 55,6% pacjentów uzyskać ich docelowe wartości LDL-C określone przez lekarza. Terapia alirokumabem pozwalała na stałą redukcję LDL-C w trakcie badania, redukcja obserwowana była od 2 tygodnia leczenia.

Zdarzenia niepożądane raportowano u 10,3% populacji (najczęstsze to: bóle mięśni (7,3%), duszność (3,3%) i zmęczenie (3,3%)), a ciężkie zdarzenia niepożądane u 1,5%. Terapię alirokumabem przerwało 12,3% pacjentów (pacjenci utraceni: 2,8%). 6,0% pacjentów (n=37) przerwało terapię z powodu wystąpienia co najmniej 1 AE. Najczęściej raportowanymi AE prowadzącymi do przerwania leczenia (n=79 epizodów) były: wzrost poziomu LDL-C (9/79 epizodów, 11,4%), bóle mięśni (6/79, 7,6%) oraz duszność (5/79, 6,3%).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Praluent do często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Praluent (alirokumab) należą: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych (w tym przede wszystkim ból w części ustnej gardła, katar, kichanie); zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień lub zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, ból i (lub) tkliwość). Nie raportowano działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$).

Na stronach URPL, EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania alirokumabu. Na stronie FDA odnaleziono dane z września 2018 r. dotyczące bezpieczeństwa stosowania inhibitorów PCSK9, jednakże informacje te znajdują się w aktualnej ChPL Praluent.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

EMA w swoim raporcie oceniającym potwierdziła skuteczność alirokumabu w zarejestrowanych wskazaniach. W odniesieniu do bezpieczeństwa, alirokumab wykazywał akceptowalny profil bezpieczeństwa przy porównywalnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych względem z grupą placebo. Ogólnie wskazano, iż relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania produktu leczniczego Praluent jest pozytywna.

Ekspert kliniczny, prof. Witkowski, ankietowany przez Agencję, w odniesieniu do relacji korzyści stosowania leku wskazał: „Korzyści oceniane jako redukcja MACE i zgonów podczas leczenia alirokumabem przeważają nad ryzykiem powikłań, które w badaniu Odyssey Outcome było porównywalne z ryzykiem leczenia statynami/ezetymibem za wyjątkiem reakcji skórnych w miejscu wstrzykiwania leku (3,8% vs 2,1%)”.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Wytyczne kliniczne (europejskie i polskie) wskazują, iż po niepowodzeniu terapii statynami, a następnie statynami i ezetymibem, u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka, u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka z ostrymi zespołami wieńcowymi czy u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych (ESC/EAS 2019) lub u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycy (przebyty zawał serca, rewaskularyzacja wieńcowa przezskórna lub kardiochirurgiczna, przebyty udar mózgu, choroby tętnic obwodowych, rewaskularyzacja obwodowa) (PTK 2016) można zastosować terapię inhibitorami PCSK9. W wytycznych ESC/EAS 2019 wskazano, iż obecnie jedynymi zatwierdzonymi inhibitorami PCSK9 są alirokumab i ewolokumab.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, prof. Witkowski (Prezes Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego), terapię alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazał: statyny, ezetymib oraz fibraty. Jednakże zostały już one zastosowane u pacjenta, którego dotyczy zlecenie MZ. Nie mogą więc stanowić terapii alternatywnej.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologię alternatywną stanowić będzie inny inhibitor PCSK9: ewolokumab.

Skuteczność ewolokumabu (EWO) opisano na podstawie badania FOURIER oraz ChPL Repatha. EWO w porównaniu z PLC istotnie statystycznie redukowało ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru, rewaskularyzacji wieńcowej lub hospitalizacji z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej – MACE+ oraz wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub wylewu – MACE. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych lub śmiertelności ogólnej pomiędzy EWO a PLC. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy EWO a PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem reakcji w miejscu wkłucia, które występowały częściej w grupie pacjentów otrzymujących EWO. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy EWO a PLC w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i prowadzących do przerwania leczenia.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii wynosi: ████████ PLN brutto. Koszt 3 miesięcznej terapii wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ wynosi: 7,27 tys. PLN brutto.

Na podstawie przeglądu wytycznych klinicznych, jako komparator dla wnioskowanej terapii przyjęto stosowanie ewolokumabu. Na podstawie obwieszczenia MZ, oszacowany koszt 3 miesięcznej terapii lekiem Repatha (ewolokumab) wynosi 6,84 tys. PLN brutto.

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, oszacował liczebność pacjentów dla szerszej populacji niż wnioskowana (pacjenci po przebytych zawałach serca „STEMI lub NSTEMI w okresie 1-12 miesięcy przed włączeniem do programu oraz miażdżycą zlokalizowaną w tętnicach obwodowych i/lub dogłowych oraz LDL \geq 100 mg% mimo trwającego 3 miesiące leczenia statyną lub statyną i ezetymibem”). Nie wskazał ilu z nich / jaki odsetek nie kwalifikuje się do programu lekowego B.101. „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10: E78.01)” ze względu na brak rozpoznania rodzinnej hipercholesterolemii. W związku z tym nie było możliwości oszacowania liczebności populacji docelowej, a koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 11.02.2020 r., znak PLD.46434.6855.2019.AK (data wpływu do Agencji 11.02.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 2 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Praluent (alirokumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg,

we wskazaniu: miażdżyca wielopoziomowa (ICD-10: I70) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: wcześniej zastosowane terapie: rozuwastatyna, ezetymib, fenofibrat, dodatkowo perindopryl, klopidogrel, kw. acetylosalicylowy, metoprolol, iwabradyna (pacjent po 2 zawałach serca). Wskazano, że pacjent, którego dotyczy zlecenie MZ nie kwalifikuje się do programu lekowego¹ (nie rozpoznano rodzinnej hipercholesterolemii).

W 2017 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10: E78.01)”. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [SRP 10/2018, RPA 9/2018].

Aktualnie alirokumab jest finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.101. „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Klasyfikacja ICD-10: I70 – miażdżyca

Miażdżyca to przewlekła choroba zapalna tętnic charakteryzująca się tworzeniem swoistych zmian w ścianie naczyń z naciekami zapalnymi, gromadzeniem lipidów i włóknieniem. Zaawansowane formy miażdżycy charakteryzują się znacznym pogrubieniem błony wewnętrznej w wyniku odkładania się cholesterolu oraz zmian włóknisto-rozplemowych, a jej powikłania wynikają zarówno z upośledzenia przepływu krwi w narządach, jak też zatorów w tętnicach i naczyniach mikrokrążenia, wywołanych skrzeplinami tworzącymi się na blaszce miażdżycowej. Choroba miażdżycowa jest najczęstszą patologią w układzie tętniczym. W tętnicach wieńcowych może stać się przyczyną dławicy piersiowej czy ostrego zawału mięśnia sercowego. Zmiany miażdżycowe w tętnicach szyjnych mogą prowadzić do przejściowych ataków niedokrwienności czy udaru mózgu, w tętnicach biodrowych jest główną przyczyną choroby tętnic obwodowych (PAD). Ostre objawy choroby są związane z pęknięciem blaszki miażdżycowej.

[OT.434.34.2016]

Chorobę wielonaczyniową definiuje się jako jednoczesne występowanie klinicznie istotnych zmian miażdżycowych w ≥ 2 głównych obszarach układu naczyniowego.

[ESC/PTK 2017]

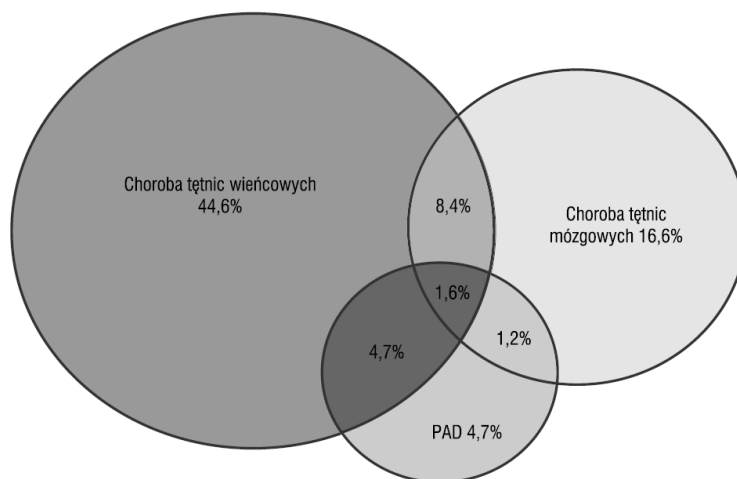
Klasyfikacja chorób związanych z miażdżycą tętnic na podstawie ich lokalizacji:

- choroba tętnic obwodowych - PAD (ang. *peripheral artery disease*) w tym choroby tętnic: kręgowych, kończyn górnych i dolnych, szyjnych, nerkowych, kręzkowych;
- choroba wieńcowa;
- miażdżyca tętnic mózgowych;
- miażdżyca aorty.

[Źródło: Szymański 2014]

Choroba tętnic obwodowych, choroba wieńcowa i choroby tętnic mózgowych są spowodowane miażdżycą, jest więc wysoce prawdopodobne, że wszystkie te schorzenia będą występować razem w tym samym czasie. Współistnienie chorób naczyniowych przedstawia schemat poniżej.

¹ Program lekowy B.101. „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10: E78.01)”



Rys. 1 Typowe zazębienie się chorób naczyniowych wpływających na różne obszary.

[Źródło: TASC 2007]

Wielopoziomowa miażdżycza charakteryzuje się występowaniem mnogich istotnych zwiężeń w każdym z poszczególnych obszarów tętnicznych. Ilość i rozległość zmian miażdżycowych jest u większości chorych proporcjonalna do wieku. Wśród osób młodych przed 35. rokiem życia najczęstszą lokalizacją miażdżycy są tętnice wieńcowe; objawowa miażdżycza w innych lokalizacjach jest domeną ludzi starszych. Jednakże w praktyce klinicznej nierzadko spotyka się chorych w 4. i 5. dekadzie życia z zaawansowaną wielopoziomową, tj. wieloobszarową miażdżycą. Biorąc pod uwagę klasyczne czynniki ryzyka, nie zawsze można wytłumaczyć zaawansowanie miażdżycy u tych chorych.

[Kablak 2009]

Epidemiologia

W 2013 r. w Polsce z przyczyn kardiologicznych zmarło ponad 177 tys. osób, co stanowiło 45,8% wszystkich zgonów, tj. na każde 100 tys. ludności kraju 461 osób zmarło w wyniku schorzeń układu krążenia. Choroby układu krążenia częściej dotyczą kobiet, także umieralność wskutek tych schorzeń jest zdecydowanie wyższa niż wśród mężczyzn. W 2013 r. w wyniku przyczyn z zakresu chorób układu krążenia zmarło 95 tys. kobiet, co stanowiło 51% wszystkich zgonów (w 1990 r. udział ten wynosił ok. 57%, a w 2000 r. - 53%). Wśród mężczyzn odsetek jest o ok. 10 punktów procentowych mniejszy i wynosił: w 2013 r. - ok. 41% (82,5 tys. zgonów), w 1990 r. - 48% oraz w 2000 r. - 43%. Miażdżycza (ICD-10 I70) stanowiła ponad 20% zgonów wśród chorób sercowo-naczyniowych, tj. ponad 36 tys. wskazań w 2013 r., z czego ponad 34 tys. dotyczyło uogólnionej i nieokreślonej miażdżycy.

[Źródło: GUS 2015]

Miażdżycza coraz częściej stwierdzana jest wieloobszarowo. U wzrastającego odsetka pacjentów wykrywane są zwiężenia w obrębie tętnic dogłowych, kończyn dolnych i nerkowych, które współistnieją z chorobą wieńcową. Rozpowszechnienie wielopoziomowej miażdżycy ocenia się różnie – od 10 do 71% wśród chorych z miażdżycą w zależności od wykorzystywanych metod obrazowych oraz przyjętych kryteriów rozpoznania „zajęcia” obszaru.

[Kablak 2009]

Wielopoziomowa choroba tętnic (MSAD) jest częsta u pacjentów ze zmianami miażdżycowymi w jednym łożysku naczyniowym, a częstość jej występowania wynosi od 10–15% u osób z chorobą wieńcową (CAD) do 60–70% wśród pacjentów z ciężkim zwiężeniem tętnicy szyjnej lub chorobą tętnic kończyn dolnych (LEAD).

[ESC/PTK 2017]

Rokowanie

Miażdżycza jest chorobą postępującą. Jest często schorzeniem występującym w wielu naczyniach krwionośnych co może skutkować wieloma poważnymi problemami klinicznymi takimi jak choroba niedokrwienia lub zawał serca. Osoby dotknięte miażdżycą wykazują wysoką zachorowalność i śmiertelność z powodu choroby niedokrwiennej serca. Jednak, u niektórych występuje regresja miażdżycy związaną z obniżeniem poziomu lipidów spowodowanym zmianą diety lub terapii farmakologicznej. Liczne badania wykazały, że zachorowalność,

progresję choroby miażdżycowej i śmiertelność z powodu chorób, które wywołuje miażdżyca można spowolnić przez stosowanie leków obniżających poziom lipidów nawet po 18 miesiącach terapii.

[OT.434.34.2016]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję. Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według eksperta klinicznego

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	prof. dr hab. n. med. Adam Witkowski Prezes Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego Narodowy Instytut Kardiologii, Warszawa
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X

Ponadto, prof. Witkowski wskazał, iż „pacjenci z miażdżycą tętnic wieńcowych, po przebytych zawałach serca (STEMI, NSTEMI) oraz miażdżycą zlokalizowaną w innych łóżyskach naczyniowych (tętnice obwodowe, tętnice dogłowe) i poziomem cholesterolu LDL ≥ 100 mg% są niewątpliwie chorymi o najwyższym stopniu zagrożenia zgonem (w tym przedwczesnym, tzn. do 65 roku życia), powtórny zawałem serca oraz udarem mózgu. Intensywna próba obniżenia poziomu LDL, przy nieskutecznym leczeniu statyną lub połączeniem statyny i ezetymibu przez okres 3 miesięcy przyczyni się do redukcji MACE i zgonów.”²

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Praluent]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Praluent (alirokumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 150 mg, wiekość opakowania: 2 wstrzykiwacze
Wnioskowane wskazanie	miażdżyca wielopoziomowa (ICD-10: I70) u pacjentów wcześniej leczonych, którzy przeszli zawał serca
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Hipercholesterolemia pierwotna i dyslipidemia mieszana</u> Produkt leczniczy Praluent jest wskazany do stosowania u dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub z dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, z nietolerancją statyn lub, u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane. <p><u>Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego</u> Produkt leczniczy Praluent jest wskazany do stosowania u dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, poprzez obniżenie stężenia LDL-C, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny, z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów lub bez nich; - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn lub, dla których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

² Wskazana przez eksperta bibliografia: badanie ODYSSEY OUTCOME (Schwartz 2018, Jukema 2019)

Wnioskowane dawkowanie	150 mg co 2 tygodnie
Droga podania	wstrzyknięcie podskórne
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących ocenianej technologii medycznej, wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19.02.2020 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji, interwencji oraz rodzaju badań, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z miażdżycą wielopoziomową, wcześniej leczeni, którzy przeszli zawał serca <u>Komentarz:</u> włączano jedynie badania, do których kwalifikowano pacjentów z epizodami sercowo-naczyniowymi (wniosek MZ: pacjent po przebytych 2 zawałach serca).	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia, w tym pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią
Interwencja (I)	alirokumab	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator (C)	dowolny	inny niż zdefiniowany w kryterium włączenia
Punkty końcowe (O)	punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	punkty końcowe oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Rodzaj badania (S)	dowody z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa	inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje dostępne w pełnym tekście, publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów / posterów konferencyjnych, publikacje opublikowane jedynie w postaci protokołu z badań (dotyczące tylko metodyki), publikacje dostępne w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

Selekcję badań wykonało 3 analityków pracujących niezależnie. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

W ramach przeglądu odnaleziono:

- ODYSSEY OUTCOMES – badanie RCT (badanie rejestracyjne dla wskazania: miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego), do którego włączano pacjentów z miażdżycą, u których wystąpił co najmniej 1 epizod sercowo-naczyniowy (opisane w publikacjach: Schwartz 2014, Schwartz 2018, Jukema 2019a oraz ChPL Praluent), ponadto odnaleziono publikacje, w których przedstawiano wyniki dla poszczególnych subpopulacji pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES:
 - Roe 2019 – subpopulacja pacjentów z: bardzo wysokim ryzykiem (ang. very high risk, VHR) ogółem oraz z VHR z wieloma wcześniejszymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi o podłożu miażdżycy (ang. atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) i pacjentów z VHR z 1 wcześniejszym ASCVD i wieloma innymi czynnikami zwiększającymi ryzyko;
 - Jukema 2019 - subpopulacja pacjentów z chorobą wielonaczyniową: z chorobą tętnic obwodowych (ang. peripheral artery disease, PAD) i chorobą wieńcową (ang. coronary artery

disease, CAD), z CAD i chorobą naczyń mózgowych (ang. cerebrovascular disease, CeVD) oraz u pacjentów z CAD, PAD i CeVD

- o Bittner 2020 – subpopulacje pacjentów z poszczególnymi wartościami początkowymi LDL-C: 1 Kwartyl (LDL-C < 6,7 mg/dL), 2 Kwartyl (6,7 do < 21,2 mg/dL), 3 Kwartyl (21,2 do < 59,6 mg/dL) oraz 4 Kwartyl (\geq 59,6 mg/dL);

W związku z faktem, iż w zleceniu MZ wskazano jedynie, iż pacjent, którego dotyczy zlecenie przeszedł 2 zawały serca, w niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki dla populacji ogólnej badania ODYSSEY OUTCOMES oraz subpopulacji z VHR, VHR i wieloma ASCVD, VHR z 1 ASCVD i wieloma czynnikami ryzyka (publikacja Roe 2019) oraz dla subpopulacji pacjentów z chorobą wielonaczyniową (publikacja Jukema 2019). Ze względu na brak informacji w zleceniu MZ dotyczącej początkowego poziomu LDL-C, w niniejszym opracowaniu nie opisano wyników dla subpopulacji pacjentów z poszczególnymi wartościami początkowymi LDL-C (Bittner 2020).

- publikację Bruckert 2019 (analiza post-hoc), do której włączono badania ODYSSEY (wszystkie poza ODYSSEY OUTCOMES) i przedstawiono wyniki dotyczące pacjentów po przebytych epizodzie sercowo-naczyniowym.

W związku z faktem, iż w zleceniu MZ wskazano, iż pacjent, którego dotyczy zlecenie przeszedł 2 zawały serca i do niniejszego przeglądu włączano jedynie te badania, do których kwalifikowano pacjentów z epizodami sercowo-naczyniowymi, poniżej przedstawiono wyłącznie wyniki badania Bruckert 2019 dotyczące grupy pacjentów, którzy przeszli wcześniej zawał mięśnia sercowego (MI)/udar niedokrwienny.

- publikację Vallejo-Vaz 2019 (analiza post-hoc), do której włączono badania ODYSSEY (wszystkie poza ODYSSEY OUTCOMES) i przedstawiono wyniki dotyczące subpopulacji pacjentów z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek oraz chorobą wielonaczyniową (ang. polyvascular disease, PoVD).

W związku z faktem, iż w zleceniu MZ nie wskazano, iż pacjent, którego dotyczy zlecenie miał cukrzycę lub przewlekłą chorobę nerek, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki analizy Vallejo-Vaz 2019 wyłącznie dla subpopulacji pacjentów z chorobą wielonaczyniową.

- badanie PEARL (Parhofer 2019) – otwarte, prospektywne, nieinterwencyjne badanie przeprowadzone w Niemczech – włączone do przeglądu w ramach oceny skuteczności praktycznej.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Charakterystykę badań włączonych do niniejszego przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ODYSSEY OUTCOMES	Międzynarodowe (57 krajów), wielośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, kontrolowane placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, prowadzone wśród pacjentów, którzy w okresie 4 do 52 tyg. przed randomizacją doświadczyli ostrego zespołu wieńcowego (ang. acute coronary syndrome, ACS) i byli poddani leczeniu modyfikującemu stężenie lipidów (ang. lipid-modifying-therapy, LMT) w ramach schematu obejmującego stosowanie intensywnych statyn. W badaniu oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania alirokumabu w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Pacjenci zostali przyporządkowani losowo do grup w stosunku 1:1. <ul style="list-style-type: none"> • typ hipotezy: superiority • okres obserwacji: 5 lat (mediana: 2,8 lat): 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 40 r.ż.; • hospitalizacja z powodu ACS, definiowanego jako: objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, występujące w spoczynku lub przy minimalnym wysiłku, w ciągu 72h od nieplanowanego przyjęcia do szpitala z powodu przypuszczalnej lub udowodnionej obturacyjnej choroby wieńcowej i co najmniej jednego z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> - podwyższone biomarkery serca, - spoczynkowe zmiany w EKG świadczące o niedokrwieniu lub zawale serca, dodatkowo dowody świadczące o chorobie niedokrwiennej wynikające z regionalnego ruchu ściany lub nieprawidłowej perfuzji, \geq 70% zwężenie naczyń wieńcowych lub potrzeba zastosowania rewaskularyzacji mięśnia sercowego; 	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular events, MACE), tj.: <ul style="list-style-type: none"> - zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, - zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, - udar niedokrwienny, - niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek zdarzenie związane z chorobą niedokrwinną serca, • poważna choroba niedokrwienności serca, • jakiegokolwiek zdarzenie sercowo-naczyniowe,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> - okres terapii: od ok. 2 do 5 lat, - obserwacja po leczeniu: 2 tyg. • interwencje: <ul style="list-style-type: none"> - alirokumab: początkowo (przez pierwsze 2 mies.): 75 mg co podawane co 2 tyg., następnie: 75-150 mg podawane co 2 tygodnie, terapia rozpoczynana 1 do 12 mies. po epizodzie ACS - placebo: podawane co 2 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> • nieodpowiednia kontrola poziomu lipidów za pomocą intensywnych statyn, definiowanych jako atorwastatyna w dawce 40-80 mg lub rozuwastatyna w dawce 20-40 mg lub zastosowanie maksymalnie tolerowanych dawek tych statyn, z innymi LMT lub bez nich, definiowana przez co najmniej 1 z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> - LDL-C \geq 70 mg/dL, - nie HDL-C \geq 100 mg/dL, - apolipoproteina B \geq 80 mg/dL. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek < 40 r.ż.; • < 4 lub > 52 epizodów ACS przed randomizacją; • nieustabilizowany poziom lipidów pomimo stosowania LMT przez \geq 2 tyg. przed randomizacją; • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe: > 180 mm Hg i/lub rozkurczowe: > 110 mm Hg) podczas randomizacji; • zastoinowa niewydolność serca (III lub IV stopnia wg klasyfikacji NYHA) utrzymująca się pomimo leczenia lub LVEF < 25% jeśli była oceniana; • przebyty udar krwotoczny; • poziom trójglicerydów na czczo > 400 mg/dL podczas wizyty kwalifikującej; • powtarzające się ACS w okresie 2 tyg. przed randomizacją; • rewaskularyzacja mięśnia sercowego wykonana w okresie 2 tyg. przed randomizacją lub planowana po randomizacji; • przekroczona norma poziomu transaminaz wątrobowych podczas > 3 pomiarów, potwierdzone zakażenie WZW B lub WZW C, przekroczona norma kinazy kreatynowej podczas > 3 pomiarów, wskaźnik filtracji kłębuszkowej < 30 mL/(min 1,73 m²), pozytywny wynik testu ciążowego; • przyjmowanie fibratów innych niż fenofibrat lub kwasu fenofibrynowego. <p><u>Liczba pacjentów: 18 924</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - alirokumab: 9 462 - placebo: 9 462 	<ul style="list-style-type: none"> • złożony zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał mięśnia sercowego bez zgonu lub udar niedokrwienno-mózgu, • zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, • zgon z jakiegokolwiek powodu, • zdarzenia niepożądane, m.in. reakcje alergiczne, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.
Bruckert 2019	<p>Analiza zbiorcza (ang. pooled analysis), post-hoc, 9 badań RCT 3 fazy ODYSSEY (COMBO I, COMBO II, OPTIONS I, OPTIONS II, FH I, FH II, LONG TERM, HIGH FH, ALTERNATIVE) dotyczących alirokumabu (bez badania ODYSSEY OUTCOMES), przeprowadzona w celu oszacowania potencjalnych</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • alirokumab: 3 136, - w tym pacjenci z wcześniejszym MI/udarem niedokrwienno-mózgowym: 1 415 (45,1%); • gr. kontrolna: 1 744, (ezetymib: 569 lub placebo: 1 175), 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • % zmiana poziomu LDL-C w 24 tyg. terapii względem wartości sprzed terapii (baseline) w populacji ITT <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • osiągnięty poziom LDL-C,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>różnic w skuteczności i bezpieczeństwie alirokumabu między pacjentami z potwierdzoną chorobą niedokrwienną serca (CHD) lub z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, z oraz bez wcześniejszego zawału mięśnia sercowego (MI)/udar niedokrwiennego.</p> <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: 24 tyg.; interwencje: <ul style="list-style-type: none"> alirokumab gr. kontrolna: placebo lub ezetymib <p>(przedstawiono wyniki dla porównań: alirokumab vs placebo i alirokumab vs ezetymib)</p>	<p>- w tym pacjenci z wcześniejszym MI/udarem niedokrwiennym: 765 (43,9%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo.
Vallejo-Vaz 2019	<p>Analiza zbiorcza (ang. pooled analysis), post-hoc, 9 badań RCT 3 fazy ODYSSEY (COMBO I, COMBO II, OPTIONS I, OPTIONS II, FH I, FH II, LONG TERM, HIGH FH, ALTERNATIVE) dotyczących alirokumabu (bez badania ODYSSEY OUTCOMES), przeprowadzona w celu oszacowania związku pomiędzy poziomem LDL-C z ryzykiem MACE podczas leczenia alirokumabem pacjentów z ASCVD.</p> <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: do 104 tyg.; interwencje: <ul style="list-style-type: none"> alirokumab w dawce 150 mg lub 75 mg z możliwością dostosowania do max 150 mg, gr. kontrolna: placebo lub ezetymib <p>(przedstawiono wyniki dla porównań: alirokumab vs placebo i alirokumab vs ezetymib)</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u> 3 505</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z PoVD: 943 <ul style="list-style-type: none"> alirokumab: 602 gr. kontrolna: 341 (placebo: 260, ezetymib: 81) 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> % zmiana poziomu LDL-C względem wartości sprzed terapii (baseline) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo
PEARL (Parhofer 2019)	<p>Otwarte, prospektywne, wieloośrodkowe (345 ośrodków w Niemczech), nieinterwencyjne badanie, w którym oceniano skuteczność praktyczną i bezpieczeństwo alirokumabu u pacjentów z hipercholesterolemią. Decyzja o rozpoczęciu terapii alirokumabem leżała w gestii lekarza prowadzącego danego pacjenta i była niezależna od udziału w badaniu.</p> <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: 24 tyg. interwencja: <ul style="list-style-type: none"> alirokumab: 75 mg lub 150 mg podawane co 2 tyg. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> podwyższony poziom LDL-C pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek LLT, innych niż alirokumab: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 70 mg/dL (pacjenci o ustalonej chorobie sercowo-naczyniowej) lub ≥ 100 mg/dL (pacjenci o nieustalonej chorobie sercowo-naczyniowej) decyzja lekarza prowadzącego o rozpoczęciu terapii alirokumabem zgodnie z ChPL. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 619</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej 1 dawkę alirokumabu w trakcie badania (pacjenci uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa). Populacja ITT liczyła 612 pacjentów. Liczba pacjentów, u których możliwa była ocena pierwszorzędowego punktu końcowego: 491 os.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> % redukcja poziomu LDL-C w 24 tyg. terapii względem wartości sprzed terapii alirokumabem (baseline) <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Bezwzględna redukcja poziomu LDL-C w 24 tyg. terapii względem baseline; % redukcja poziomu cholesterolu całkowitego w 24 tyg. terapii względem baseline; poziom cholesterolu HDL; apolipoproteina B; triglicerydy (TG); proporcja pacjentów, którzy osiągnęli poziom LDL-C < 70 mg/dL lub < 100 mg/dL (w zależności od posiadanego ryzyka sercowo-naczyniowego).

Skróty: NYHA – New York Heart Association; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricle ejection fraction)

Ograniczenia badań włączonych do niniejszego przeglądu:

- w badaniu ODYSSEY OUTCOMES nie wszyscy (83,0%) włączeni pacjenci przeszli wcześniej zawał serca;
- do analiz Bruckert 2019 oraz Vallejo-Vaz 2019 włączano zarówno pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią, jak i bez rodzinnej hipercholesterolemii; nie przedstawiono osobnych wyników dla pacjentów bez rodzinnej hipercholesterolemii;
- w analizach Bruckert 2019 oraz Vallejo-Vaz 2019 nie wskazano kryteriów włączenia i wyłączenia z analiz, a jedynie kryteria włączenia i wyłączenia dla poszczególnych badań włączonych do tychże analiz;
- w badaniu PEARL większość pacjentów (90,2%) miało w przeszłości chorobę sercowo-naczyniową, w tym chorobę wieńcową 72,4%, jednakże tylko 33,0% miało ACS.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Badanie ODYSSEY OUTCOMES

W czasie randomizacji charakterystyka obu porównywanych grup (alirokumab vs placebo) była podobna. Spośród zakwalifikowanych do badania pacjentów ostrym zespołem wieńcowym (ACS) u 83,0% pacjentów był zawał mięśnia sercowego, a u 16,8% niestabilna dławica sercowa. U większości włączonych pacjentów (92,1%) poziom cholesterolu LDL wynosił 70 mg/dL lub więcej, natomiast większość pozostałych pacjentów (7,2%) spełniła jedynie kryterium dotyczące cholesterolu innego niż HDL. Mediana czasu od wystąpienia ACS do randomizacji wynosiła 2,6 mies. Większość pacjentów otrzymywała leki zgodnie z zaleceniami wskazanymi w wytycznych i przeszła rewaskularyzację wieńcową w związku ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym.

Po roku obserwacji, 84,7% pacjentów w grupie alirokumabu i 86,2% w grupie placebo nadal otrzymywało takie leczenie, po 3 latach odsetki te wynosiły odpowiednio 82,8% dla alirokumabu i 86,6% dla placebo.

Przedwczesne zakończenie stosowanego leczenia z przyczyn innych niż śmierć nastąpiło u 14,2% pacjentów w grupie alirokumabu i 15,8% w grupie placebo.

W grupie leczonej alirokumabem ryzyko wystąpienia MACE było istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie otrzymującej placebo (HR=85 (95% CI: 0,78; 0,93; p<),001).

Spośród głównych drugorzędowych punktów końcowych, ryzyko jakiegokolwiek zdarzenia związanego z chorobą niedokrwienną serca, poważnej choroby niedokrwiennej serca, jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego, złożonego zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawału mięśnia sercowego bez zgonu lub udaru niedokrwinnego mózgu niezakończony zgonem było istotnie statystycznie niższe u pacjentów stosujących alirokumab niż otrzymujących placebo.

Ogółem zmarło 3,5% pacjentów w grupie alirokumabu i 4,1% w grupie placebo.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Wyniki skuteczności klinicznej alirokumabu względem placebo, populacja ogólna, mediana okresu obserwacji: 2,8 lat [ODYSSEY OUTCOMES: Schwartz 2018, Jukema 2019a, ChPL Praluent]

Punkt końcowy	alirokumab N=9 462 n (%)	placebo N=9 462 n (%)	HR (95% CI)	Wartość p
Pierwszorzędowy punkt końcowy				
MACE	903 (9,5)	1 052 (11,1)	0,85 (0,78; 0,93)	<0,001
Drugorzędowe punkty końcowe				
Zdarzenia związane z CHD	1 199 (12,7)	1 349 (14,3)	0,88 (0,81; 0,95)	0,001
Ciężkie zdarzenia związane z CHD	793 (8,4)	899 (9,5)	0,88 (0,80; 0,96)	0,006
Jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowe	1 301 (13,7)	1 474 (15,6)	0,87 (0,81; 0,94)	<0,001
Zgon z dowolnej przyczyny, MI niezakończony zgonem, udar niedokrwieny mózgu niezakończony zgonem	973 (10,3)	1 126 (11,9)	0,86 (0,79; 0,93)	<0,001

Punkt końcowy	alirokumab N=9 462 n (%)	placebo N=9 462 n (%)	HR (95% CI)	Wartość p
Zgon w wyniku CHD	205 (2,2)	222 (2,3)	0,92 (0,76; 1,11)	0,38
Zgon CV	240 (2,5)	271 (2,9)	0,88 (0,74; 1,05)	0,1528
Zgon z dowolnej przyczyny	334 (3,5)	392 (4,1)	0,85 (0,73; 0,98)	0,0261
MI niezakończony zgonem	626 (6,6)	722 (7,6)	0,86 (0,77; 0,96)	0,006
Udar mózgu - jakikolwiek	123 (1,3)	170 (1,8)	0,72 (0,57; 0,91)	bd
Udar niedokrwienny	111 (1,2)	152 (1,6)	0,73 (0,57; 0,93)	0,01
Udar krwotoczny	15 (0,2)	18 (0,2)	0,83 (0,42; 1,65)	bd
Niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	37 (0,4)	60 (0,6)	0,61 (0,41; 0,92)	0,02
Procedura rewaskularyzacji wieńcowej spowodowana niedokrwieniem	731 (7,7)	828 (8,8)	0,88 (0,79; 0,97)	bd
Hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca	176 (1,9)	179 (1,9)	0,98 (0,79; 1,20)	bd

Skróty: MACE – ciężkie niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular events), zdefiniowane jako: zgon w wyniku choroby wieńcowej, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, zakończony i zakończony zgonem udar niedokrwienny mózgu i niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji; CHD – choroba wieńcowa; MI – zawał mięśnia sercowego; CV – zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej dotyczące porównania alirokumab vs placebo dla subpopulacji pacjentów z: bardzo wysokim ryzykiem (ang. very high risk, VHR) ogółem oraz z VHR z wieloma wcześniejszymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi o podłożu miażdżycy (ang. atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) i pacjentów z VHR z 1 wcześniejszym ASCVD i wieloma innymi czynnikami zwiększającymi ryzyko.

Pacjentów klasyfikowano do grupy bardzo wysokiego ryzyka:

- z wieloma wcześniejszymi ASCVD jeśli mieli ≥ 1 epizodu zdarzenia niedokrwiennego (w tym zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny lub chorobę tętnic obwodowych) lub
- z 1 wcześniejszym ASCVD i ≥ 2 czynnikami zwiększającymi ryzyko (wiek ≥ 65 r.ż., rewaskularyzacja, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, początkowy poziom eGFR: $15-59 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$, palenie tytoniu, wcześniejsza niewydolność serca lub poziom LDL-C $\geq 100 \text{ mg/dL}$)

pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn i ezetymibu.

Tabela 6. Wybrane wyniki skuteczności klinicznej alirokumabu względem placebo, subpopulacje pacjentów z wysokim ryzykiem, mediana okresu obserwacji: 2,8 lat [ODYSSEY OUTCOMES: Roe 2019]

Punkt końcowy	alirokumab n/N (%)	placebo n/N (%)	RRR (95% CI)	Wartość p (dla RRR)	ARR (95% CI)	Wartość p (dla ARR)
MACE – pacjenci z VHR ogółem	735/5 998 (12,3)	854/5 937 (14,4)	0,84 (0,76; 0,93)	0,820	2,13 (0,91; 3,35)	0,095
- MACE – pacjenci z VHR (wiele wcześniejszych ASCVD)	398/2 209 (18,0)	458/2 241 (20,4)	0,86 (0,75; 0,98)	0,672	2,42 (0,11; 4,73)	0,661
- MACE – pacjenci z VHR (1 wcześniejszy ASCVD + wiele czynników wysokiego ryzyka)	337/3 789 (8,9)	396/3 696 (10,7)	0,82 (0,71; 0,95)	0,672	1,82 (0,47; 3,17)	0,661
Zgon – pacjenci z VHR ogółem	282/5 998 (4,7)	336/5 937 (5,7)	0,82 (0,70; 0,97)	0,503	0,96 (0,16; 1,75)	0,087
- Zgon – pacjenci z VHR (wiele wcześniejszych ASCVD)	135/2 209 (6,1)	169/2 241 (7,5)	0,79 (0,63; 0,99)	0,614	1,43 (-0,05; 2,91)	0,374

Punkt końcowy	alirokumab n/N (%)	placebo n/N (%)	RRR (95% CI)	Wartość p (dla RRR)	ARR (95% CI)	Wartość p (dla ARR)
- Zgon – pacjenci z VHR (1 wcześniejszy ASCVD + wiele czynników wysokiego ryzyka)	147/3 789 (3,9)	167/3 696 (4,5)	0,86 (0,69; 1,07)	0,614	0,64 (-0,27; 1,55)	0,374

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej dotyczące porównania alirokumab vs placebo dla subpopulacji pacjentów z chorobą wielonaczyniową: z chorobą tętnic obwodowych (ang. peripheral artery disease, PAD) i chorobą wieńcową (ang. coronary artery disease, CAD), z CAD i chorobą naczyń mózgowych (ang. cerebrovascular disease, CeVD) oraz u pacjentów z CAD, PAD i CeVD.

Tabela 7. Wyniki skuteczności klinicznej alirokumabu względem placebo, pacjenci z chorobą wielonaczyniową, mediana okresu obserwacji: 2,8 lat [ODYSSEY OUTCOMES: Jukema 2019]

Punkt końcowy	alirokumab n/N (%)	placebo n/N (%)	HR (95% CI)	ARR (95% CI)
MACE – pacjenci z chorobą wielonaczyniową: CAD i PAD	69/302 (22,8)	73/308 (23,7)	0,93 (0,67; 1,30)	0,9 (-5,9; 7,6)
MACE – pacjenci z chorobą wielonaczyniową: CAD i CeVD	75/406 (18,5)	82/389 (21,1)	0,87 (0,63; 1,19)	2,6 (-2,9; 8,2)
MACE – pacjenci z chorobą wielonaczyniową: CAD, PAD i CeVD	19/71 (26,8)	31/78 (39,7)	0,64 (0,35; 1,12)	13,0 (-2,0; 28,0)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny – pacjenci z chorobą wielonaczyniową: CAD i PAD	28/302 (9,3)	27/308 (8,8)	1,03 (0,60; 1,75)	-0,5 (-5,1; 4,0)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny – pacjenci z chorobą wielonaczyniową: CAD i CeVD	34/406 (8,4)	43/389 (11,1)	0,68 (0,44; 1,08)	2,7 (1,4; 6,8)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny – pacjenci z chorobą wielonaczyniową: CAD, PAD i CeVD	4/71 (5,6)	17/78 (21,8)	0,23 (0,08; 0,68)	16,2 (5,5; 26,8)

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE) oraz zaburzeń w wynikach laboratoryjnych była porównywalna w obu porównywanych grupach (komentarz analityka Agencji: należy zaznaczyć, iż na podstawie oszacowań własnych analityków Agencji różnice w AE (RR=0,98 (95% CI: 0,97; 1,00), p=0,035), SAE (RR=0,94 (95% CI: 0,89; 0,98), p=0,01) i AE (RR=0,81 (95% CI: 0,67; 0,99), p=0,04) prowadzących do zgonu pomiędzy porównywanymi grupami są na granicy istotności statystycznej). Wyjątkiem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (swędzenie, zaczerwienienie, obrzęk), które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie alirokumabu (3,8%) niż w grupie placebo (2,1%) (p<0,001). Reakcje te były zazwyczaj łagodny charakter, natomiast u 26 pacjentów w grupie alirokumabu i 3 w grupie placebo były przyczyną przerwania leczenia. Zaburzenia neurokognitywne raportowano u 1,5% pacjentów w grupie alirokumabu i 1,8% w grupie placebo, udar krwotoczny u odpowiednio <0,1% i <0,2%. Zneutralizowane przeciwciała przeciwlekowe (ang. neutralizing anti-drug antibodies) stwierdzono u 0,5% pacjentów przyjmujących alirokumab i mniej niż 0,1% w grupie placebo.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Wybrane wyniki bezpieczeństwa alirokumabu względem placebo, populacja ogólna, mediana okresu obserwacji: 2,8 lat [ODYSSEY OUTCOMES: Schwartz 2018]

Punkt końcowy	alirokumab N=9 451	placebo N=9 443
AE ogółem [liczba zdarzeń (%)]	7 165 (75,8)	7 282 (77,1)
SAE [liczba zdarzeń (%)]	2 202 (23,3)	2 350 (24,9)
AE prowadzące do zgonu [liczba zdarzeń (%)]	181 (1,9)	222 (2,4)
AE prowadzące do przerwania leczenia [liczba zdarzeń (%)]	343 (3,6)	324 (3,4)

Punkt końcowy	alirokumab N=9 451	placebo N=9 443
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia [liczba zdarzeń (%)]	360 (3,8)	203 (2,1)
Ogólne reakcje alergiczne [liczba zdarzeń (%)]	748 (7,9)	736 (7,8)
Zaburzenia neurokognitywne [liczba zdarzeń (%)]	143 (1,5)	167 (1,8)
Zaburzenia czynności wątroby [liczba zdarzeń (%)]	500 (5,3)	534 (5,7)
Zaćma [liczba zdarzeń (%)]	120 (1,3)	134 (1,4)
Udar krwotoczny, potwierdzony [liczba zdarzeń (%)]	9 (<0,1)	16 (0,2)
ALT powyżej normy podczas > 3 pomiarów [liczba/całkowita liczba (%)]	212/9 369 (2,3)	228/9 341 (2,4)
AST powyżej normy podczas > 3 pomiarów [liczba/całkowita liczba (%)]	160/9 367 (1,7)	166/9 338 (1,8)
Bilirubina powyżej normy podczas > 2 pomiarów [liczba/całkowita liczba (%)]	61/9 368 (0,7)	78/9 341 (0,8)
Kinaza kreatyninowa powyżej normy podczas > 10 pomiarów [liczba/całkowita liczba (%)]	46/9 369 (0,5)	48/9 338 (0,5)
Przeciwciała przeciwekowe* [liczba/całkowita liczba (%)]	67/9 091 (0,7)	32/9 097 (0,4)
Zneutralizowane przeciwciała przeciwekowe [liczba/całkowita liczba (%)]	43/9 091 (0,5)	6/9 097 (<0,1)

* Przeciwciała przeciwekowe definiowano jako % pozytywnych odpowiedzi wykrytych w surowicy po rozpoczęciu podawania leku w co najmniej 2 kolejnych próbkach badanych w odstępie co najmniej 16 tygodni.

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania alirokumabu w podziale na subpopulacje pacjentów z chorobą wielonaczyniową.

Tabela 9. Wybrane wyniki bezpieczeństwa alirokumabu względem placebo, pacjenci z chorobą wielonaczyniową, mediana okresu obserwacji: 2,8 lat [ODYSSEY OUTCOMES: Jukema 2019]

Punkt końcowy	Pacjenci z chorobą wielonaczyniową					
	CAD i PAD		CAD i CeVD		CAD, PAD, CeVD	
	alirokumab N = 302	placebo N = 308	alirokumab N = 406	placebo N = 389	alirokumab N = 71	placebo N = 78
AE ogółem [n (%)]	250 (82,8)	262 (85,1)	321 (79,1)	328 (84,3)	62 (87,3)	73 (93,6)
SAE [n (%)]	124 (41,1)	142 (46,1)	136 (33,5)	151 (38,8)	37 (52,1)	45 (57,7)
AE prowadzące do zgonu [n (%)]	15 (5,0)	15 (4,9)	22 (5,4)	24 (6,2)	1 (1,4)	8 (10,3)
AE prowadzące do przerwania leczenia [n (%)]	21 (7,0)	15 (4,9)	19 (4,7)	18 (4,6)	5 (7,0)	6 (7,7)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia [n (%)]	8 (2,6)	4 (1,3)	9 (2,2)	11 (2,8)	4 (5,6)	3 (3,8)
Ogólne reakcje alergiczne [n (%)]	31 (10,3)	38 (12,3)	41 (10,1)	45 (11,6)	6 (8,5)	10 (12,8)
Zaburzenia neurokognitywne [n (%)]	6 (2,0)	10 (3,2)	9 (2,2)	10 (2,6)	8 (11,3)	4 (5,1)
Zaburzenia czynności wątroby [n (%)]	19 (6,3)	18 (5,8)	24 (5,9)	21 (5,4)	7 (9,9)	2 (2,6)
Zaćma [n (%)]	8 (2,6)	9 (2,9)	10 (2,5)	5 (1,3)	3 (4,2)	3 (3,8)
Udar krwotoczny, potwierdzony [n (%)]	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,5)	3 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie Bruckert 2019

Skuteczność

Po 24 tyg. obserwacji, stosowanie alirokumabu istotnie statystycznie obniżyło poziom LDL-C względem wartości początkowych (baseline). Pacjenci leczeni alirokumabem oraz statynami osiągnęli podczas terapii poziom LDL-C 47,6 mg/dL (dawka alirokumabu 150 mg) lub 63,1 mg/dL (gdy była możliwa zmiana dawki alirokumabu z 75 do 150 mg: w 7 badaniach), natomiast w grupie placebo poziomy te były wyższe, odpowiednio: 118,5 mg/dL i 126,1 mg/dL. Również w odniesieniu do porównania alirokumab vs ezetylib, niezależnie czy były stosowane dodatkowo statyny, w grupie leczonej alirokumabem raportowano niższe poziomy LDL-C niż w grupie kontrolnej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wybrane wyniki skuteczności alirokumabu względem placebo lub ezetymibu, populacja z wcześniejszym MI/udarem niedokrwiennym, okres obserwacji: 24 tyg. [Bruckert 2019]

Punkt końcowy	Alirokumab vs Placebo				Alirokumab 75/150 mg vs Ezetymib			
	alirokumab 150 mg		alirokumab 75/150 mg		z dodatkiem statyn		bez dodatku statyn	
	alirokumab N = 1 135	placebo N = bd	alirokumab N = 367	placebo N = bd	alirokumab N = 591	ezetymib N = bd	alirokumab N = 49	ezetymib N = bd
Zmiana LDL-C względem baseline* [%]	- 62,9	- 0,1	- 51,7	1,6	- 51,5	-21,5	- 51,1	- 15,4
Osiągnięty poziom LDL-C [mg/dL]	47,6	118,5	63,1	126,1	50,6	80,7	96,7	159,8

* wynik ujemny oznacza spadek względem baseline, dodatni - wzrost

Bezpieczeństwo

Alirokumab był ogólnie dobrze tolerowany w porównaniu z grupą kontrolną (placebo lub ezetymib). Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE) związane z leczeniem, wśród pacjentów, którzy wcześniej doświadczyli zawału serca lub udaru niedokrwiennego, wystąpiło u 79,7% pacjentów stosujących alirokumab vs 81,5% pacjentów z grupy kontrolnej. Ogólne odsetki poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) związanych z leczeniem, AE prowadzących do przerwania leczenia oraz AE prowadzących do zgonu były porównywalne w grupie alirokumabu i grupie kontrolnej (komentarz analityka Agencji: należy zaznaczyć, iż na podstawie oszacowań własnych analityków Agencji różnice w AE prowadzących do zgonu dla porównania alirokumabu względem ezetymibu są istotne statystycznie).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wybrane wyniki bezpieczeństwa alirokumabu względem placebo lub ezetymibu, populacja z wcześniejszym MI/udarem niedokrwiennym [Bruckert 2019]

Punkt końcowy	Alirokumab vs Placebo		Alirokumab vs Ezetymib	
	alirokumab N = 1 007	placebo N = 514	alirokumab N = 406	ezetymib N = 249
AE związane z leczeniem n (%)	803 (79,7)	419 (81,5)	318 (78,3)	197 (79,1)
SAE związane z leczeniem n (%)	208 (20,7)	108 (21,0)	90 (22,2)	54 (21,7)
AE związane z leczeniem prowadzące do zgonu n (%)	9 (0,9)	9 (1,8)	2 (0,5)	7 (2,8)
AE związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia n (%)	67 (6,7)	38 (7,4)	36 (8,9)	22 (8,8)

Vallejo-Vaz 2019

Skuteczność

Pacjenci z ASCVD i PoVD stosujący alirokumab uzyskali poprawę/większą poprawę poziomu LDL-C względem baseline niż pacjenci stosujący placebo (alirokimab: -59,1% vs placebo: 1,1%) czy ezetymib (alirokumab: -52,2% vs ezetymib: -22,3%), jednakże różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wybrane wyniki skuteczności alirokumabu względem placebo lub ezetymibu, populacja z ASCVD i PoVD [Bruckert 2019]

Punkt końcowy	Alirokumab vs Placebo		Alirokumab vs Ezetymib		HR (95% CI)		Wartość p
	alirokumab N = 458	placebo N = 260	alirokumab N = 144	ezetymib N = 81	Redukcja LDL-C o 39 mg/dL	Redukcja LDL-C o 50%	
Zmiana LDL-C względem baseline* [% (SD)]	- 59,1 (21,7)	1.1 (21,4)	- 52,2 (22,6)	- 22,3 (17,9)	0,70 (0,49–1,00)	nd	0,0516
Osiągnięty poziom LDL-C [mg/dL (SD)]	48,0 (30,3)	116,7 (38,5)	51,9 (28,7)	89,3 (41,3)	nd	0,66 (0,43–1,02)	0,0597

* wynik ujemny oznacza spadek względem baseline, dodatni - wzrost

Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa był porównywalny w obu grupach (alirokumab vs gr. kontrolna). Wyjątkiem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które występowały częściej w grupie alirokumabu. Reakcje te miały zazwyczaj łagodny charakter.

Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo

Badanie PEARL

Przed rozpoczęciem terapii alirokumabem (baseline) 50,5% pacjentów miało hipercholesterolemię, większość pacjentów (90,2%) miało w przeszłości chorobę sercowo-naczyniową, w tym chorobę wieńcową (72,4%) i ACS (33,0%).

Po 24 tygodniach terapii alirokumabem średni poziom LDL-C istotnie statystycznie obniżył się względem baseline o 48,6%. Osiągnięta redukcja LDL-C pozwoliła 48,5% pacjentów (n=297) uzyskać poziom LDL-C \leq 70 mg/dL lub \leq 70 mg/dL (w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego), a 55,6% pacjentów uzyskać ich docelowe wartości LDL-C określone przez lekarza. Terapia alirokumabem pozwalała na stałą redukcję LDL-C w trakcie badania, redukcja obserwowana była od 2 tygodnia leczenia.

Szczegółowe wyniki wybranych parametrów dotyczących skuteczności praktycznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wybrane wyniki skuteczności praktycznej – badanie PEARL

Punkt końcowy	alirokumab				Wartość p
	baseline, średnia (SD) [mg/dL]	24 tydz. obserwacji, średnia (SD) [mg/dL]	bezwzględna zmiana względem baseline, średnia (SD) [mg/dL]	zmiana względem baseline, średnia [%]	
Populacja ITT					
LDL-C	180,5 (60,7)	89,8 (46,0)	- 90,3 (53,8)	- 48,6	< 0,0001
Nie HDL-C	213,9 (72,2)	113,6 (52,8)	- 101,9 (65,5)	- 45,8	< 0,0001
HDL-C	50,8 (19,7)	52,6 (16,6)	2,0 (13,1)	7,1	< 0,0001
Cholesterol całkowity	266,6 (76,1)	167,2 (55,2)	- 99,5 (64,6)	- 35,7	< 0,0001
TG	256,8 (377,9)	186,9 (191,8)	- 76,6 (305,7)	- 11,0	< 0,0001
Wyniki dot. poziomu LDL-C w subgroupach					
LDL-C u pacjentów z hipercholesterolemią nie rodzinną (baseline: n=34 os., 24. tydz. obs.: n=28 os.)	157,5 (41,5)	79,3 (33,2)	bd	- 51,4	0,6500
LDL-C u pacjentów z hipercholesterolemią o nieznanym pochodzeniu	166,0 (50,9)	82,6 (35,2)	bd	- 47,7	0,6500

Punkt końcowy	alirokumab				Wartość p
	baseline, średnia (SD) [mg/dL]	24 tydz. obserwacji, średnia (SD) [mg/dL]	bezwzględna zmiana względem baseline, średnia (SD) [mg/dL]	zmiana względem baseline, średnia [%]	
(baseline: n=261 os., 24. tydz. obs.: n=224 os.)					
LDL-C u pacjentów, którzy przeszli ACS (baseline: n=194 os., 24. tydz. obs.: n=186 os.)	166,0 (50,8)	80,5 (39,1)	bd	- 50,4	0,7891
LDL-C u pacjentów, którzy z CHD (baseline: n=434 os., 24. tydz. obs.: n=384 os.)	172,3 (57,7)	83,7 (40,0)	bd	- 50,0	0,1542

Zdarzenia niepożądane (AE) raportowano u 10,3% populacji (najczęstsze to: bóle mięśni (7,3%), duszność (3,3%) i zmęczenie (3,3%)), a ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) u 1,5%. Terapię alirokumabem przerwało 12,3% pacjentów (pacjenci utraceni: 2,8%). 6,0% pacjentów (n=37) przerwało terapię z powodu wystąpienia co najmniej 1 AE. Najczęściej raportowanymi AE prowadzącymi do przerwania leczenia (n=79 epizodów) były: wzrost poziomu LDL-C (9/79 epizodów, 11,4%), bóle mięśni (6/79, 7,6%) oraz duszność (5/79, 6,3%).

Zaraportowano 1 zgon, jednak według lekarza nie był on spowodowany terapią alirokumabem.

Szczegóły dotyczące wyników bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki bezpieczeństwa – badanie PEARL

Punkt końcowy	alirokumab n/N (%)	
AE ogółem	64/619 (10,3)	
SAE	9/619 (1,5)	
AE prowadzące do zgonu	1*/619 (0,2)	
AE prowadzące do przerwania leczenia	37/619 (6,0)	
AE raportowane u \geq 2% pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek AE (n=151)	bóle mięśni	11/151 (7,3)
	duszność	5/151 (3,3)
	zmęczenie	5/151 (3,3)
	zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	4/151 (2,6)
	biegunka	4/151 (2,6)
	nudności	4/151 (2,6)
	świąd	4/151 (2,6)
	wysypka	4/151 (2,6)
	ból stawów	3/151 (2,0)
	rumień	3/151 (2,0)
	ból głowy	3/151 (2,0)
	wzrost stężenia LDL	3/151 (2,0)
	ból kończyn	3/151 (2,0)

* Zaraportowany zgon został przez lekarza uznany na niezwiązany z terapią alirokumabem.

3.2. Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Adam Witkowski (Prezes Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego), ankietowany przez Agencję, w ramach skuteczności praktycznej opisał wyniki badania ODYSSEY OUTCOME, które zostało szczegółowo opisane w rozdz. 3.1.3.

Informacje na podstawie ChPL

W dziesięciu kontrolowanych badaniach klinicznych 3. fazy, z udziałem pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną i dyslipidemią mieszaną, 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.

Do często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Praluent (alirokumab) należą:

- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych (w tym przede wszystkim ból w części ustnej gardła, katar, kichanie);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień lub zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, ból i (lub) tkliwość).

Nie raportowano działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$).

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Na stronach URPL, EMA oraz FDA w dniu 2.03.2020 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie w celu odnalezienia dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania alirokumabu.

URPL

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa.

EMA

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa.

FDA

Na stronie FDA odnaleziono dane z września 2018 r. opisujące potencjalne sygnały o poważnych zagrożeniach/nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez FAERS (FDA Adverse Event Reporting System). W odniesieniu do inhibitorów PCSK9, w tym produktu Praluent (alirokumab, we wstrzyknięciu) raportowano objawy grypopodobne [FAERS 2018]. Informacja znajduje się w aktualnej ChPL (częstość występowania nieznana).

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym (patrz rozdział 2.3. niniejszego opracowania) leku Praluent (alirokumab) poniżej przedstawiono opinię Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), pochodzącą z raportu oceniającego.

EMA w swoim raporcie oceniającym potwierdziła skuteczność alirokumabu w zarejestrowanych wskazaniach. Alirokumab wykazał korzystny wpływ na zmniejszenie liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, przede wszystkim zawałów serca w wybranej grupie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wskazano, iż wpływ ten, w przypadku epizodów niedokrwienych prowadzących do zawału serca, można uznać za istotny klinicznie. Wykazano tendencję do korzystnego wpływu na śmierć sercowo-naczyniową i ogólną śmiertelność.

W odniesieniu do bezpieczeństwa, alirokumab wykazywał akceptowalny profil bezpieczeństwa przy porównywalnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych względem z grupą placebo (statyna i inne leki zmniejszające stężenie lipidów), przy ograniczonej liczbie pacjentów przerywających leczenie lub wykazujących poważne zdarzenia niepożądane. Ponadto, leczenie alirokumabem nie spowodowało żadnego poważnego działania niepożądanego związanego z działaniem innych terapii obniżających poziom lipidów, takiego jak: zaburzenia wątroby, zaburzenia nerek, cukrzyca i zaburzenia mięśni szkieletowych.

Wskazano, iż relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania produktu leczniczego Praluent jest pozytywna [AR EMA 2019].

Ekspert kliniczny, prof. Witkowski, ankietowany przez Agencję, w odniesieniu do relacji korzyści stosowania leku wskazał: „Korzyści oceniane jako redukcja MACE i zgonów podczas leczenia alirokumabem przeważają nad ryzykiem powikłań, które w badaniu Odyssey Outcome było porównywalne z ryzykiem leczenia statynami/ezetymibem za wyjątkiem reakcji skórnych w miejscu wstrzykiwania leku (3,8% vs 2,1%)”. (Schwartz 2018).

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 19.02.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) <https://www.ptkardio.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą (PTBNM) <http://www.ptbnm.pl/>;
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society of Cardiology (ESC) <https://www.escardio.org/>;
 - European Atherosclerosis Society (EAS) <https://www.eas-society.org/>;
- światowe:
 - International Society for Heart Research (ISHR) <https://ishrworld.org/>;
 - International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP) <https://www.iscpcardio.org/>;
 - World Heart Federation <https://www.world-heart-federation.org/>.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESC/EAS 2019 (Europa)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii</u> Zgodnie z wytycznymi, w farmakologicznym leczeniu dyslipidemii rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • statyny o wysokiej intensywności, do najwyższej tolerowanej dawki (I A); • jeśli cel leczenia nie został osiągnięty, należy do statyn włączyć terapię ezetymibem (I B); • w przypadku pacjentów z prewencją pierwotną o bardzo wysokim ryzyku, ale bez FH, jeśli pożądaną poziom LDL-C nie zostanie osiągnięty przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, można rozważyć włączenie inhibitora PCSK9 (IIIb C); • w przypadku profilaktyki wtórnej u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem nieosiągnięcia celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu zaleca się skojarzenie statyny i ezetymibu z inhibitorem PCSK9 (I A); • jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownym podaniu), należy rozważyć ezetymib (IIa C); • jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany przy żadnej dawce (nawet po ponownym podaniu), można również rozważyć zastosowanie inhibitora PCSK9 dodanego do ezetymibu (IIIb C); • jeśli cel leczenia nie zostanie osiągnięty, można rozważyć połączenie statyn z sekwestrantem kwasu żółciowego (IIIb C). <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia obniżającego stężenie lipidów u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka z ostrymi zespołami wieńcowymi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u wszystkich pacjentów z ACS bez przeciwwskazań lub nietolerancji, zaleca się rozpoczęcie lub kontynuowanie leczenia dużymi dawkami statyn jak najwcześniej, niezależnie od początkowych wartości LDL-C (I A); • jeśli po 4-6 tygodniach maksymalnie tolerowanymi dawkami statyn nie zostanie osiągnięty pożądaną poziom LDL-C, zaleca się dołączenie ezetymibu (I B); • jeśli po 4-6 tygodniach maksymalnie tolerowanymi dawkami statyn i ezetymibu nie zostanie osiągnięty pożądaną poziom LDL-C, zaleca się dodanie inhibitora PCSK9 (I B); • u pacjentów z potwierdzoną nietolerancją statyn lub u pacjentów, u których statyna jest przeciwwskazana, należy rozważyć ezetymib (IIa C); • w przypadku pacjentów z ACS, u których nie uzyskano pożądanego poziomu LDL-C, pomimo przyjmowania maksymalnie tolerowanej dawki statyny i ezetymibu, należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 wcześniej po zdarzeniu (w miarę możliwości podczas hospitalizacji z powodu ACS) (IIa C). <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii w przewlekłej niewydolności serca lub zastawkowych chorobach serca</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • rozpoczęcie leczenia obniżającego stężenie lipidów nie jest zalecane u pacjentów z niewydolnością serca w przypadku braku innych wskazań do zastosowania takiego leczenia (III A); • nie zaleca się rozpoczynania leczenia obniżającego stężenie lipidów u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej bez choroby wieńcowej w celu spowolnienia progresji zwężenia zastawki aortalnej przy braku innych wskazań do ich stosowania (III A). <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych (PAD), w tym z chorobą tętnic szyjnych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z PAD zaleca się leczenie obniżające stężenie lipidów, w tym terapię maksymalną tolerowaną dawką statyny oraz ezetymibu lub w razie potrzeby skojarzenie z inhibitorem PCSK9, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia ASCVD (I A). <p>W wytycznych wskazano, iż obecnie jedynymi zatwierdzonymi inhibitorami PCSK9 są alirokumab i ewolokumab.</p> <p><i>Źródło finansowania: ESC, EAS</i></p> <p><i>Klasa rekomendacji: I – dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne, zastosowanie: postępowanie jest rekomendowane lub wskazane; II – sprzeczne dowody i/lub rozbieżności w opiniach dotyczących przydatności / skuteczności danego leczenia czy procedury; IIa – dowody / opinie przemawiają w większości za przydatnością / skutecznością, zastosowanie: postępowanie należy rozważyć; IIb – przydatność / skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody / opinie, zastosowanie: można rozważyć; III – dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub procedura nie są przydatne / skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe, zastosowanie: leczenie nie jest rekomendowane.</i></p> <p><i>Poziom dowodów: A - dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz; B - dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych nierandomizowanych badań; C - konsensus opinii ekspertów i / lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.</i></p>
ESC/PTK 2017 (Europa)	<p><u>Zalecenia dotyczące wielopoziomowej choroby tętnic opracowane na podstawie wytycznych ESC</u></p> <p>Według wytycznych, mimo, że pacjentów z wielopoziomową chorobą tętnic (MSAD) spotyka się regularnie w praktyce klinicznej, to nie ma zbyt wielu rzetelnych danych dotyczących postępowania u tych chorych. Podejmując decyzje terapeutyczne u tych osób, oprócz umiejscowienia zmian należy brać pod uwagę ich stan kliniczny oraz choroby współistniejące. Zasadniczo rzecz biorąc, strategia leczenia powinna być ustalana indywidualnie przez zespół wielodyscyplinarny, a leczenie powinno najpierw dotyczyć tych miejsc w układzie naczyniowym, które są przyczyną objawów.</p> <p>U wszystkich pacjentów z chorobami tętnic obwodowych (PAD) zaleca się statyny (I A).</p> <p><i>Źródło finansowania: ESC, EAS</i></p> <p><i>Klasa rekomendacji: I – dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne, zastosowanie: postępowanie jest rekomendowane lub wskazane; II – sprzeczne dowody i/lub rozbieżności w opiniach dotyczących przydatności / skuteczności danego leczenia czy procedury; IIa – dowody / opinie przemawiają w większości za przydatnością / skutecznością, zastosowanie: postępowanie należy rozważyć; IIb – przydatność / skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody / opinie, zastosowanie: można rozważyć; III – dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub procedura nie są przydatne / skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe, zastosowanie: leczenie nie jest rekomendowane.</i></p> <p><i>Poziom dowodów: A - dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz; B - dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych nierandomizowanych badań; C - konsensus opinii ekspertów i / lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.</i></p>
PTK 2016	<p><u>Wytyczne dotyczące stosowania inhibitorów proproteinowej konwertazy subtylizyny/kexiny 9 (inhibitorów PCSK9) u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią</u></p> <p>W wytycznych wskazano, iż kandydatami do stosowania inhibitorów PCSK9 mogą być pacjenci z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycy (przebyty zawał serca, rewaskularyzacja wieńcowa przezskórna lub kardiochirurgiczna, przebyty udar mózgu, choroby tętnic obwodowych, rewaskularyzacja obwodowa), u których mimo intensywnej terapii statynami stężenie LDL-C jest równe lub większe niż 160 mg/dl (4,1 mmol/l).</p> <p><i>Źródło finansowania: nie wskazano</i></p> <p><i>Metodyka: opinie ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, przegląd piśmiennictwa</i></p>

ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. European Society of Cardiology); PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; ESVS – Europejskie Towarzystwo Chirurgii Naczyniowej (ang. European Society for Vascular Surgery); EAS – Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (ang. European Atherosclerosis Society), LDL-C – (ang. low density lipoprotein cholesterol); PCSK9 -

Wszystkie wytyczne w leczeniu dyslipidemii zalecają stosowanie statyn. W najnowszych europejskich wytycznych (ESC/EAS 2019) wskazano, iż po niepowodzeniu leczenia statynami, a następnie statynami i ezetymibem należy włączyć terapię z zastosowaniem inhibitorów PCSK9, w tym u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka, u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka z ostrymi zespołami wieńcowymi czy u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych. Również polskie wytyczne (PTK 2016) wskazują na możliwość zastosowania terapii inhibitorami PCSK9 po niepowodzeniu intensywnego leczenia statynami: u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycy (przebyty zawał serca, rewaskularyzacja wieńcowa przezskórna lub kardiochirurgiczna, przebyty udar mózgu, choroby tętnic obwodowych, rewaskularyzacja obwodowa). W wytycznych ESC/EAS 2019 wskazano, iż obecnie jedynymi zarejestrowanymi inhibitorami PCSK9 są alirokumab i ewolokumab.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, prof. Witkowski (Prezes Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego), jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazał: statyny, ezetymib oraz fibraty.

Warto jednak zauważyć, że statyny, ezetymib i fibraty wskazane przez eksperta klinicznego, zostały już zastosowane u pacjenta, którego dotyczy zlecenie MZ. Nie mogą więc stanowić terapii alternatywnej.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinię eksperta klinicznego można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną stanowić będzie inny inhibitor PCSK9: ewolokumab.

Ewolokumab jest aktualnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.101. „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)” (razem z alirokumabem). Został zarejestrowany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo
- w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Efektywność technologii alternatywnej

Skuteczność ewolokumabu opisano na podstawie badania FOURIER (publikacja pełnotekstowa: Sabatine 2017) zidentyfikowanego na podstawie referencji z opisanych powyżej wytycznych klinicznych oraz ChPL Repatha.

Tabela 16. Metodyka i wyniki badania FOURIER

Metodyka	Wyniki
<p><u>Badanie FOURIER:</u> wieloośrodkowe (49 krajów), randomizowane badanie porównujące ewolokumab z placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby wśród pacjentów z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (u 81% pacjentów w przeszłości wystąpił zawał mięśnia sercowego, u 19% udar, a u 13% choroba naczyń obwodowych)</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> 26 miesięcy (zakres międzykwartylowy: 22 – 30), 59 865 pacjentolat.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 27 564 - ewolokumab (EWO): 13 784 - placebo (PLC): 13 780</p>	<p>Porównywane grupy były zrównoważone pod względem bezwzględnego ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych; poza wcześniejszym wystąpieniem zdarzenia, wszyscy pacjenci byli obarczeni przynajmniej 1 dużym lub 2 małymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego; u 80% występowało nadciśnienie tętnicze, 36% chorowało na cukrzycę, a 28% pacjentów codziennie paliło papierosy.</p> <p><u>Skuteczność</u> EWO w porównaniu z PLC istotnie statystycznie redukowało ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru, rewaskularyzacji wieńcowej lub hospitalizacji z powodu niestabilnej duszniczy bolesnej – MACE+ (HR=0,85, 95% CI: 0,79; 0,92) oraz wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub wylewu – MACE (HR=0,80, 95% CI: 0,73; 0,88).</p> <p>Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=1,05 95% CI: 0,88; 1,25) lub śmiertelności ogólnej (HR=1,04 95% CI: 0,91; 1,19) pomiędzy EWO a PLC.</p> <p>Ponadto, w badaniu zaobserwowano zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL u pacjentów otrzymujących EWO (podczas każdej oceny uzyskane mediany stężenia cholesterolu LDL wynosiły od 0,8 do 0,9 mmol/l; 25% pacjentów osiągnęło stężenie cholesterolu LDL <0,5 mmol/l).</p>

Metodyka	Wyniki																																																																									
<p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ewolokumab: 140 mg co 2 tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu - placebo. 	<p>Tabela 17. Wyniki skuteczności klinicznej ewolokumabu względem placebo</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="background-color: #cccccc;">Punkt końcowy</th> <th style="background-color: #cccccc;">ewolokumab N = 13 784</th> <th style="background-color: #cccccc;">placebo N = 13 780</th> <th rowspan="2" style="background-color: #cccccc;">HR (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #cccccc;">Wartość p</th> </tr> <tr> <th colspan="2" style="background-color: #cccccc;">n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center; background-color: #cccccc;">Pierwszorzędowy punkt końcowy</td> </tr> <tr> <td>wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru, rewaskularyzacji wieńcowej lub hospitalizacji z powodu niestabilnej duszniczy bolesnej (MACE+)</td> <td style="text-align: center;">1 344 (9,75)</td> <td style="text-align: center;">1 563 (11,34)</td> <td style="text-align: center;">0,85 (0,79; 0,92)</td> <td style="text-align: center;"><0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center; background-color: #cccccc;">Główny drugorzędowy punkt końcowy</td> </tr> <tr> <td>wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub wylewu (MACE)</td> <td style="text-align: center;">816 (5,92)</td> <td style="text-align: center;">1 013 (7,35)</td> <td style="text-align: center;">0,80 (0,73; 0,88)</td> <td style="text-align: center;"><0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center; background-color: #cccccc;">Wybrane pozostałe drugorzędowe punkty końcowe</td> </tr> <tr> <td>wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych</td> <td style="text-align: center;">251 (1,82)</td> <td style="text-align: center;">240 (1,74)</td> <td style="text-align: center;">1,05 (0,88; 1,25)</td> <td style="text-align: center;">0,62</td> </tr> <tr> <td>śmiertelność ogólna</td> <td style="text-align: center;">444 (3,22)</td> <td style="text-align: center;">426 (3,09)</td> <td style="text-align: center;">1,04 (0,91; 1,19)</td> <td style="text-align: center;">0,54</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">Hazard względny 0,80 (95% CI; 0,73; 0,88) P < 0,0001</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="6" style="text-align: center;">Pacjenci objęci ryzykiem</th> </tr> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>6</th> <th>12</th> <th>18</th> <th>24</th> <th>30</th> <th>36</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>13780</td> <td>13447</td> <td>13140</td> <td>12257</td> <td>7923</td> <td>3785</td> <td>717</td> </tr> <tr> <td>Repatha</td> <td>13784</td> <td>13499</td> <td>13240</td> <td>12422</td> <td>8066</td> <td>3837</td> <td>713</td> </tr> </tbody> </table> <p>Rys. 2 Czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu - 3-letnia krzywa Kaplana-Meiera</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy EWO a PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych (odpowiednio 77,4% vs 77,4%), z wyjątkiem reakcji w miejscu wkłucia, które występowały częściej w grupie pacjentów otrzymujących EWO (odpowiednio 2,1% vs 1,6%). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy EWO a PLC w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych (odpowiednio 24,8% vs 24,7%), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i prowadzących do przerwania leczenia (odpowiednio 1,6 vs 1,5%).</p>	Punkt końcowy	ewolokumab N = 13 784	placebo N = 13 780	HR (95% CI)	Wartość p	n (%)		Pierwszorzędowy punkt końcowy					wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru, rewaskularyzacji wieńcowej lub hospitalizacji z powodu niestabilnej duszniczy bolesnej (MACE+)	1 344 (9,75)	1 563 (11,34)	0,85 (0,79; 0,92)	<0,0001	Główny drugorzędowy punkt końcowy					wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub wylewu (MACE)	816 (5,92)	1 013 (7,35)	0,80 (0,73; 0,88)	<0,0001	Wybrane pozostałe drugorzędowe punkty końcowe					wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych	251 (1,82)	240 (1,74)	1,05 (0,88; 1,25)	0,62	śmiertelność ogólna	444 (3,22)	426 (3,09)	1,04 (0,91; 1,19)	0,54		Pacjenci objęci ryzykiem							0	6	12	18	24	30	36	Placebo	13780	13447	13140	12257	7923	3785	717	Repatha	13784	13499	13240	12422	8066	3837	713
Punkt końcowy	ewolokumab N = 13 784		placebo N = 13 780	HR (95% CI)			Wartość p																																																																			
	n (%)																																																																									
Pierwszorzędowy punkt końcowy																																																																										
wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru, rewaskularyzacji wieńcowej lub hospitalizacji z powodu niestabilnej duszniczy bolesnej (MACE+)	1 344 (9,75)	1 563 (11,34)	0,85 (0,79; 0,92)	<0,0001																																																																						
Główny drugorzędowy punkt końcowy																																																																										
wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub wylewu (MACE)	816 (5,92)	1 013 (7,35)	0,80 (0,73; 0,88)	<0,0001																																																																						
Wybrane pozostałe drugorzędowe punkty końcowe																																																																										
wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych	251 (1,82)	240 (1,74)	1,05 (0,88; 1,25)	0,62																																																																						
śmiertelność ogólna	444 (3,22)	426 (3,09)	1,04 (0,91; 1,19)	0,54																																																																						
	Pacjenci objęci ryzykiem																																																																									
	0	6	12	18	24	30	36																																																																			
Placebo	13780	13447	13140	12257	7923	3785	717																																																																			
Repatha	13784	13499	13240	12422	8066	3837	713																																																																			

6. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 18.02.2020 r.) produkt leczniczy Praluent (alirokumab) jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.101 „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”.

Obecnie, zgodnie z obwieszczeniem MZ, dostępna jest jedna refundowana prezentacja leku Praluent: roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2 wstrzykiwacze w opakowaniu (prezentacja zgodna z wnioskowaną). W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Tabela 18. Ceny i koszty produktu leczniczego Praluent (alirokumab)

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 mies. terapii [PLN]	Koszt rocznej* terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████ ^A	██████ (netto) / ██████ (brutto) ^A	██████ (netto) / ██████ (brutto) ^A
według obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.	2 424,46 ^B	7 273,38 (brutto) ^B	29 093,52 (brutto) ^B

* Za koszt rocznej terapii przyjęto czterokrotność kosztu 3 miesięcznej terapii.

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględniająca VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii wynosi: ██████ PLN brutto. Koszt 3 miesięcznej terapii wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ wynosi: 7,27 tys. PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. niepewności dotyczące rzeczywistej ceny (w tym RSS), a także ze względu na niepewności dotyczące dawkowania produktu Praluent. Zgodnie z ChPL, dawka początkowa produktu leczniczego Praluent to zazwyczaj 75 mg podawane 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). Ponadto, dawkę produktu leczniczego Praluent można dostosowywać indywidualnie, w zależności od profilu pacjenta, np. początkowego stężenia LDL-C, celu leczenia i reakcji na leczenie.

Koszt terapii alternatywnej

Jak wskazano w rozdz. 5. niniejszego opracowania, za technologię alternatywną dla wnioskowanego alirokumabu uznano stosowanie ewolokumabu. Jest on aktualnie finansowany ze środków publicznych, podobnie jak wnioskowana technologia, w ramach programu lekowego B.101 „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”.

W niniejszym opracowaniu, koszty leku Repatha (ewolokumab) przyjęto na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ. Uwzględniono dawkowanie wskazane w ChPL Repatha (140 mg (1 wstrzykiwacz á 140 mg) podawane co 2 tyg.).

Tabela 19. Ceny i koszty technologii alternatywnej: produkt leczniczy Repatha (ewolokumab)

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 mies. terapii [PLN]	Koszt rocznej* terapii [PLN]
według obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.	2 280,93 ^A	6 842,79 (brutto) ^A	27 371,16 (brutto) ^A

* Za koszt rocznej terapii przyjęto czterokrotność kosztu 3 miesięcznej terapii.

^A cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Koszt 3 miesięcznej terapii lekiem Repatha (ewolokumab) wynosi 6,84 tys. PLN brutto, a roczny koszt wynosi 27,37 tys. PLN brutto. Koszty te są wyższe niż koszty leczenia alirokumabem wskazane w zleceniu MZ, natomiast niższe niż koszty terapii alirokumabem oszacowane na podstawie obwieszczenia MZ.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, prof. Witkowski, oszacował liczbę pacjentów po przebytych zawałach serca „STEMI lub NSTEMI w okresie 1-12 miesięcy przed włączeniem do programu oraz miażdżycą zlokalizowaną w tętnicach obwodowych i/lub dogłowych oraz LDL \geq 100 mg% mimo trwającego 3 miesiące leczenia statyną lub statyną i ezetymibem³” na około 600-1 000 pacjentów rocznie.

Jest to populacja znacznie szersza od wnioskowanej, a ekspert nie wskazał jaka część pacjentów nie kwalifikuje się do programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10: E78.01)” ze względu na brak rozpoznania rodzinnej hipercholesterolemii. W związku z tym, nie było możliwości oszacowania liczebności populacji docelowej.

Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL w przeliczeniu na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

³ Źródła wskazane przez eksperta: Schwartz 2018; Jukema 2019; K. Dyrbuś et al.: Pharmacological Research 2018, 204-10; K. Dyrbuś et al.: Pharmacological Research 2019, 139: 460-66.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Schwartz 2014	Schwartz G.G., et al.: Effect of alirokumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: Rationale and design of the ODYSSEY Outcomes trial. <i>Am Heart J</i> 2014; 168: 682-689. e1.
Schwartz 2018	Schwartz G.G., et al.: Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. <i>N Engl J Med</i> 2018; 379(22): 2097-2107.
Jukema 2019a	Jukema J.W., et al.: Effect of Alirocumab on Stroke in ODYSSEY OUTCOMES. <i>Circulation</i> 2019; 140: 2054-2062.
Roe 2019	Roe M.T., et al.: Risk Categorization Using New American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines for Cholesterol Management and Its Relation to Alirocumab Treatment Following Acute Coronary Syndromes. <i>Circulation</i> 2019; Nov 5; 140(19): 1578-1589.
Jukema 2019	Jukema J.W., et al.: Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome. ODYSSEY OUTCOMES Trial. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2019; 74 (9): 1167-76.
Bittner 2020	Bittner V.A., et al.: Effect of alirokumab on lipoprotein(a) and cardiovascular risk after acute coronary syndrome. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2020; 75(2): 133-144.
Bruckert 2019	Bruckert E., et al.: PCSK9 inhibition in patients with and without prior myocardial infarction or ischemic stroke: A pooled analysis of nine randomized controlled studies of alirokumab. <i>J Clin Lipidol</i> 2019; 13: 443-454.
Vallejo-Vaz 2019	Vallejo-Vaz A.J., et al.: Associations between lower levels of low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular events in very high-risk patients: Pooled analysis of nine ODYSSEY trials of alirocumab versus control. <i>Atherosclerosis</i> 2019; 288: 85-93.
Parhofer 2019	Parhofer K.G., et al.: PEARL: A Non-interventional Study of Real-World Alirocumab Use in German Clinical Practice. <i>Drugs Real World Outcomes</i> 2019; 6: 115-123.

Rekomendacje kliniczne

PTK 2016	Ciężka hypercholesterolemia – kiedy stosować inhibitory proproteinowej konwertazy subtilizyny/kexiny 9 (inhibitory PCSK9)? Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. <i>Kardiologia Pol</i> 2016; 74, 4: 394-398.
ECS/EAS 2019	European Society of Cardiology (ESC): 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. <i>European Heart Journal</i> 2020; 41: 111-188.
ESC/PTK 2017	Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia chorób tętnic obwodowych w 2017 roku, przygotowane we współpracy z ESVS. <i>Kardiologia Pol</i> 2017; 75, 11: 1065-1160.

Pozostałe publikacje

AR EMA 2019	European Medicines Agency (EMA): Assessment report. Praluent. International non-proprietary name: alirocumab. Procedure No. EMA/H/C/003882/II/0042. 31 January 2019. EMA/152718/2019
ChPL Praluent	Charakterystyka Produktu Leczniczego Praluent (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 13.11.2019 r.)
ChPL Repatha	Charakterystyka Produktu Leczniczego Repatha (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 27.11.2019 r.)
GUS 2015	Strzelecki Z., Szymborski J. (Red.): Zachorowalność i umieralność na choroby układu krążenia a sytuacja demograficzna Polski. Rządowa Rada Ludnościowa; grudzień 2015 (https://bip.stat.gov.pl/organizacja-statystyki-publicznej/rzadowa-rada-ludnosciowa/publikacje-rzadowej-rady-ludnosciowej/)
Kablak 2009	Kablak-Ziembicka A.: Wielopoziomowa miążdżycza tętnic. Czynniki prognostyczne zaawansowania i występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz możliwości terapeutyczne. Rozprawy habilitacyjne Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum, Wydział Lekarski; Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; Wydanie I; Kraków 2009
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.
OT.434.34.2016	Raport AOTMiT nr OT.434.34.2016: Chelatony (EDTA) we wskazaniu: leczenie miążdżyczy tętnic. Data ukończenia: 22.12.2016 r.

RPA 9/2018	Rekomendacja nr 9/2018 z dnia 17 stycznia 2018 r. 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)” http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5187-148-2017-zlc
Sabatine 2017	Sabatine M.S., et al.: Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017; May 4; 376 (18): 1713-1722.
SRP 10/2018	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)” http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5187-148-2017-zlc
Szymański 2014	Szymański F.M.: Diagnostyka i farmakoterapia pacjentów z chorobą tętnic obwodowych — o czym powinniśmy pamiętać w codziennej praktyce? Choroby Serca i Naczyń 2014; tom 11; nr 3: 152–158.
TASC 2007	L. Norgren et al.; Konsensus dotyczący postępowania w chorobie tętnic obwodowych (TASC II). Acta Angiol. 2007; Vol. 13; Supl. D.

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	atherosclerotic) OR arteriosclerotic) OR ((artery disease or artery diseases))) OR ((arterial diseases or arterial disease))) OR ((arterial constriction or artery constriction))) OR (((artery disorder or artery disorders))) OR ((arteriosclerosis OR arterioscleroses))) OR (((("Arteriosclerosis"[Mesh] OR "Intracranial Arteriosclerosis"[Mesh] OR "Arteriosclerosis Obliterans"[Mesh] OR "Coronary Artery Disease"[Mesh] OR "Arteriosclerosis, Severe Juvenile"[Supplementary Concept])))	
9	Search: (alirocumab[Supplementary Concept]) OR ((((((praluent[Title/Abstract]) OR (REGN727[Title/Abstract])) OR (REGN-727[Title/Abstract])) OR (SAR-236553[Title/Abstract])) OR (SAR236553[Title/Abstract])) OR (alirocumab[Title/Abstract]))	581
8	Search: ((((((praluent[Title/Abstract]) OR (REGN727[Title/Abstract])) OR (REGN-727[Title/Abstract])) OR (SAR-236553[Title/Abstract])) OR (SAR236553[Title/Abstract])) OR (alirocumab[Title/Abstract]))	481
7	Search: praluent[Title/Abstract]	37
6	Search: REGN727[Title/Abstract]	24
5	Search: REGN-727[Title/Abstract]	1
4	Search: SAR-236553[Title/Abstract]	2
3	Search: alirocumab[Supplementary Concept]	314
2	Search: SAR236553[Title/Abstract]	20
1	Search: alirocumab[Title/Abstract]	472

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 19.02.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp alirocumab/	1534
2	alirocumab.ab,kw,ti.	860
3	praluent.ab,kw,ti.	44
4	regn 727.ab,kw,ti.	4
5	regn727.ab,kw,ti.	42
6	sar 236553.ab,kw,ti.	2
7	sar236553.ab,kw,ti.	37
8	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	892
9	1 or 8	1613
10	exp arteriolosclerosis/	623
11	arteriosclerosis.ab,kw,ti.	11605
12	Arterioscleroses.ab,kw,ti.	9
13	arterion.ab,kw,ti.	1
14	arteriopathia calcificans.ab,kw,ti.	1
15	arteriopathy.ab,kw,ti.	4816
16	arteriolitis.ab,kw,ti.	69
17	arteriospasm.ab,kw,ti.	18
18	exp atherosclerosis/	199507
19	atherosclerosis.ab,kw,ti.	159736
20	atheroscleroses.ab,kw,ti.	17
21	atheromatosis.ab,kw,ti.	731
22	atheromatous plaque.ab,kw,ti.	1376
23	atherosclerotic plaque.ab,kw,ti.	13856

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
24	atherosclerotic.ab,kw,ti.	82714
25	arteriosclerotic.ab,kw,ti.	2968
26	(artery disease or artery diseases).ab,kw,ti.	143966
27	(arterial diseases or arterial disease).ab,kw,ti.	20242
28	(arterial constriction or artery constriction).ab,kw,ti.	743
29	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	348871
30	10 or 18	200007
31	29 or 30	405680
32	9 and 31	632
33	exp "systematic review"/	233803
34	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	262485
35	33 or 34	341572
36	exp meta analysis/	181013
37	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw.	192190
38	36 or 37	243029
39	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	760587
40	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	5453883
41	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	9851394
42	40 and 41	3057630
43	39 or 42	3313990
44	exp evidence based medicine/ or exp consensus development/ or exp diagnostic test accuracy study/ or exp outcomes research/	1176447
45	(consensus and development).ti,ab,kw.	28849
46	(outcomes and research).ti,ab,kw.	192684
47	(evidence and based and medicine).ti,ab,kw.	44272
48	44 or 45 or 46 or 47	1372783
49	exp practice guideline/ or exp consensus development/ or exp good clinical practice/	532272
50	"consensus*".ti,ab,kw.	211342
51	"standard*".ti,ab,kw.	1688568
52	"recommendation*".ti,ab,kw.	333408
53	"Guidance*".ti,ab,kw.	156411
54	"guideline*".ti,ab,kw.	523790
55	50 or 51 or 52 or 53 or 54	2595413
56	48 or 49 or 55	3842395
57	35 or 38 or 43 or 56	6160761
58	32 and 57	284

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 19.02.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(alirocumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	329
#2	(praluent):ti,ab,kw OR (REGN727):ti,ab,kw OR (REGN 727):ti,ab,kw OR (REGN-727):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	67
#3	(SAR-236553):ti,ab,kw OR (SAR 236553):ti,ab,kw OR (SAR236553):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	60
#4	#1 OR #2 OR #3	349
#5	MeSH descriptor: [Atherosclerosis] explode all trees	2299
#6	MeSH descriptor: [Arteriosclerosis] explode all trees	10475
#7	(arteriosclerosis):ti,ab,kw OR (atherosclerosis):ti,ab,kw OR (atheroscleroses):ti,ab,kw OR (arteriopathy):ti,ab,kw OR (arteriopathic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11038
#8	(arteriopath*):ti,ab,kw OR (arterio*):ti,ab,kw OR (athero*):ti,ab,kw OR (artery and (disease* or disorder*)):ti,ab,kw OR (arterial and (disease* or disorder*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	58525
#9	(arterial constriction or artery constriction):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	669
#10	#7 OR #8 OR #9	58774
#11	#5 OR #6	10475
#12	#10 OR #11	59375
#13	#12 AND #4	96