



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Praluent (alirokumab)
w ramach programu lekowego

Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób
układu sercowo-naczyniowego

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4331.14.2020

Data ukończenia: 14.07.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Amgen Europe B.V.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Amgen Europe B.V. w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Amgen Europe B.V.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Grup
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PKB	produkt krajowy brutto
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)

RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	32
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	34
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	34

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	35
4.3.	Komentarz Agencji	37
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	38
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	38
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	38
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	39
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	42
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	42
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	43
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	45
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	45
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	46
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	46
5.4.	Komentarz Agencji	46
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	47
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	47
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	50
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	52
6.4.	Komentarz Agencji	52
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	53
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	54
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	56
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	57
11.	Kluczowe informacje i wnioski	62
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	65
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	66
14.	Źródła.....	67

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.03.2020 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1801.2019.20.JKB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Praluent, alirocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN 05909991236618
-

Wnioskowane wskazanie:

W ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie w ramach programu lekowego
-

Proponowana cena zbytu netto:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wnioskodawca

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.03.2020 r., znak PLR.4600.1801.2019.20.JKB (data wpływu do AOTMiT: 30.03.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Praluent, alirocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN 05909991236618 w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 04.06.2020 r., znak OT.4331.14.2020.KD.5. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.06.2020 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Alirokumab (Praluent®) w leczeniu pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego Analiza problemu decyzyjnego, ver. 2.0, Warszawa, 2020
- [REDAKTOWANE] Alirokumab (Praluent®) w leczeniu pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego Analiza kliniczna, ver. 2.0, Warszawa, 2020
- [REDAKTOWANE] Alirokumab (Praluent®) w leczeniu pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego Analiza ekonomiczna, ver. 2.0, Warszawa, 2020
- [REDAKTOWANE] Alirokumab (Praluent®) w leczeniu pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego Analiza wpływu na budżet, Warszawa, 2020
- [REDAKTOWANE] Alirokumab (Praluent®) w leczeniu pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego Analiza racjonalizacyjna, Warszawa, 2020
- Uzupełnienie do raportu HTA: Alirokumab (Praluent®) w leczeniu pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, Odpowiedź na pismo nr OT.4331.14.2020.KD.5, Warszawa, 2020

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Praluent, alirocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN 05909991236618
Kod ATC	C10AX14 (Inne środki modyfikujące stężenie lipidów)
Substancja czynna	Alirocumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego
Dawkowanie	<p>Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Praluent należy wykluczyć wtórne przyczyny hiperlipidemii lub mieszanej dyslipidemii (np. zespół nerczycowy, niedoczynność tarczycy).</p> <p>Dawka początkowa produktu leczniczego Praluent to zazwyczaj 75 mg podawane podskórnie co 2 tygodnie. U pacjentów wymagających większej redukcji stężenia LDL-C (>60%), leczenie można rozpocząć od dawki 150 mg co 2 tygodnie, lub 300 mg co 4 tygodnie (miesięcznie), podawanych podskórnie.</p> <p>Dawkę produktu leczniczego Praluent można dostosowywać indywidualnie, w zależności od profilu pacjenta, np. początkowego stężenia LDL-C, celu leczenia i reakcji na leczenie. Stężenia lipidów można zbadać po 4 do 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub dostosowania dawki i wówczas można odpowiednio skorygować (zwiększyć lub zmniejszyć) dawkę produktu leczniczego. Jeśli konieczna jest dodatkowa redukcja stężenia LDL-C u pacjentów przyjmujących dawkę 75 mg co 2 tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie (miesięcznie), możliwe jest dostosowanie dawki do maksymalnie 150 mg co 2 tygodnie.</p> <p>W razie pominięcia dawki pacjent powinien wykonać wstrzyknięcie, gdy tylko będzie to możliwe, a następnie wznowić leczenie zgodnie z ustalonym pierwotnie schematem dawkowania.</p>
Droga podania	Podanie podskórne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Alirokumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, które wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z proproteinową konwertazą subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. proprotein convertase subtilisin kexin type 9, PCSK9). PCSK9 wiąże się z receptorami lipoprotein o małej gęstości (LDLR) na powierzchni hepatocytów, co stymuluje degradację receptorów LDLR w wątrobie. Receptor LDLR jest podstawowym receptorem usuwającym krążący LDL-C, w związku z czym zmniejszenie liczby receptorów LDLR przez PCSK9 prowadzi do zwiększenia stężenia LDL-C we krwi. Alirokumab poprzez zahamowanie wiązania się PCSK9 z receptorami LDLR, powoduje zwiększenie liczby dostępnych receptorów LDLR usuwających LDL, przez co zmniejsza stężenie LDL-C.</p>

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie EMA, aktualnie do obrotu są dopuszczone inne dawki, postacie lub opakowania leku Praluent poza wnioskowanymi:

- Praluent, alirocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 1 ml (75 mg/ml), 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
- Praluent, alirocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 1 ml (75 mg/ml), 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione
- Praluent, alirocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 6 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych
- Praluent, alirocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 1 ml (75 mg/ml). 1 ampułko-strzykawka (szklana)

- Praluent, alirocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 1 ml (75 mg/ml), 3 ampułko-strzykawki (szklana)
- Praluent, alirocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 1 ml (75 mg/ml), 6 ampułko-strzykawk (szklana)
- Praluent, alirocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 1 ml (150 mg/ml), 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
- Praluent, alirocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 1ml (150 mg/ml), 6 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych
- Praluent, alirocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 1 ml (150mg/ml), 1 ampułko-strzykawka (szklana)
- Praluent, alirocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 1 ml (150 mg/ml), 3 ampułko-strzykawki (szklana)
- Praluent, alirocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 1 ml (150 mg/ml), 6 ampułko-strzykawk (szklana)

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/praluent-epar-all-authorized-presentations_en.pdf, data dostępu: 25.06.2020 r.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 25.09.2015
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Hipercholesterolemia pierwotna i dyslipidemia mieszana</u></p> <p>Produkt leczniczy Praluent® jest wskazany do stosowania u dorosłych z:</p> <p>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 w 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></p> <p>Produkt leczniczy Praluent jest wskazany do stosowania u dorosłych rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego w celu zmniejszenia 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.
Status leku sierocego	Nd
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy Praluent® będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

Źródło: ChPL Praluent

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Praluent (alirocumabum) był wcześniej dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji. Żadna z ocen nie dotyczyła wprost aktualnie ocenianego wskazania.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko RP nr 112/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku.</p>	<p>Rada przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha® (ewolokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej”. Jednocześnie Rada uznaje za zasadne opracowanie jednego programu lekowego „Leczenie pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną i/lub bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej” obejmującej oba dostępne w Polsce inhibitory PCSK9.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska</u></p> <p>Wyniki badań klinicznych przemawiają za objęciem refundacją ewolokumabu w grupie chorych najwyższego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, nie ma jednak uzasadnienia, aby dostępne w Polsce inhibitory PCSK9 stosowane były w kilku odrębnych programach lekowych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 112/2019 z dnia 19 grudnia 2019 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha® (ewolokumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej” pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy maksymalne wydatki płatnika.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Wnioskowana populacja jest nie jest w pełni zgodna z populacją przedstawioną w analizie klinicznej. Wniosek dotyczy pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych w prewencji wtórnej w zdefiniowanych populacjach. Odnalezione rekomendacje refundacyjne pozytywnie odnoszą się do finansowania ewolokumabu, jednak zwracają uwagę na wysokie koszty leczenia. Podobnie jak Rada Przejrzystości Prezes sugeruje rozważenie jednego programu lekowego, obejmujący wnioskowany lek oraz alirokumab finansowany w hipercholesterolemii rodzinnej.</p>
<p>Stanowisko RP nr 10/2018 z dnia 15 stycznia 2018 r</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Praluent® (alirokumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)” pod warunkiem zmiany tytułu programu lekowego na „leczenie hipercholesterolemii rodzinnej”, ograniczenia populacji chorych do leczonych LDL aferezami, sprecyzowania warunków zakończenia udziału w programie oraz obniżenia kosztów leku lub zaproponowania korzystniejszego RSS.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Rada argumentuje swoją decyzję udowodnioną skutecznością stosowania alirokumabu u chorych z dużym lub bardzo dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych pod względem obniżenia stężenia LDL-C. Nie udowodniono jednak wpływu alirokumabu na twarde punkty końcowe (powikłania sercowo-naczyniowe, śmiertelność al.). Nie są dostępne dowody długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 9/2018 z dnia 17 stycznia 2018</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Praluent® (alirokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)” pod warunkiem zapewnienia użyteczności kosztowej terapii.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji argumentuje swoją decyzję udowodnioną skutecznością alirokumabu w obniżaniu stężenia cholesterolu. Jednak włączone badania dotyczyły szerszej populacji niż wnioskowana. Prezes Agencji zaznacza również, że model ekonomiczny charakteryzuje się wieloma ograniczeniami</p>

Należy zwrócić uwagę, że w 2019 r. w Agencji oceniany inny lek z grupy inhibitorów PCSK9 produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) we wskazaniu zbliżonym do ocenianego, w ramach programu lekowego: "Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej". Zarówno Stanowisko rady Przejrzystości (Stanowisko RP nr 112/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku) jak i Rekomendacja Prezesa (Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 112/2019 z dnia 19 grudnia 2019 r.) były pozytywne. Dodatkowo w rekomendacji Prezesa Agencji oraz stanowisku Rady Przejrzystości wskazano sugestię dot. opracowania jednego programu lekowego, obejmującego ewolokumab oraz alirokumab.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie.
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1181.0 Alirocumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Program lekowy „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]
Określenie czasu leczenia w programie:	[REDACTED]
Kryteria zakończenia udziału w programie	[REDACTED]
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	[REDACTED]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Omówienie zasadności wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- **wnioskowane wskazanie:** treść wskazania (zapisy programu lekowego) jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.
- **kategoria refundacyjna:** lek dostępny w ramach programu lekowego. Propozycja zgodna z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.
- **przynależność do grupy limitowej:** wnioskuje się włączenie do istniejącej grupy limitowej 1181.0 alirocumab. Wydaje się, że z uwagi na podobny mechanizm działania i efekty zdrowotne, na podstawie art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, zasadne jest utworzenie wspólnej grupy limitowej zawierającej oba refundowane inhibitory PCSK9, tj. produkty lecznicze Praluent (alirokumab) i Repatha (ewolokumab). Koszt 28-dniowej terapii alirokumabem (dwa podania po 150 mg) wynosi [REDACTED]. Koszt 28-dniowej terapii ewolokumabem (dwa podania po 140 mg) wynosi [REDACTED].
- **poziom odpłatności:** bezpłatnie. Zakwalifikowanie wnioskowanego produktu leczniczego do bezpłatnego poziomu odpłatności pacjenta jest zgodne z art. 14 ust.1 pkt 1 ustawy o refundacji, która wskazuje, że bezpłatnie dla pacjenta powinny być dostępne leki, wyroby medyczne mające udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego.
- **RSS:** brak uwag do zaproponowanego mechanizmu RSS.

3.2. Problem zdrowotny

❖ Hipercholesterolemia

Definicja

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

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

Klasyfikacja

Można wyróżnić następujące postaci hipercholesterolemii:

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

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

Epidemiologia

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

Rokowanie

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

Leczenie

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

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

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

❖ Zawał mięśnia sercowego, wielonaczyniowa choroba wieńcowa

Definicja

Choroba niedokrwienna serca jest szerokim pojęciem, obejmującym wszystkie stany niedokrwienia mięśnia sercowego bez względu na patomechanizm. Choroba wieńcowa obejmuje stany niedokrwienia mięśnia sercowego związane ze zmianami w tętnicach wieńcowych.

Klasyfikacja

Podział choroby wieńcowej:

- stabilne zespoły wieńcowe (choroba wieńcowa przewlekła):
 - ✓ dławica piersiowa stabilna
 - ✓ dławica mikronaczyniowa
 - ✓ dławica związana z mostkami mięśniowymi nad tętnicami wieńcowymi
 - ✓ dławica naczynioskurczowa
- ostre zespoły wieńcowe
 - ✓ na podstawie wyjściowego elektrokardiogramu wyróżnia się ostre zespoły wieńcowe:
 - bez uniesienia odcinka ST
 - z uniesieniem odcinka ST
 - ✓ na podstawie obrazu klinicznego, wskaźników biochemicznych uszkodzenia mięśnia sercowego i elektrokardiogramu wyróżnia się wśród ostrych zespołów wieńcowych:
 - niestabilną dławicę piersiową
 - zawał serca bez uniesienia odcinka ST
 - zawał serca z uniesieniem odcinka ST
 - zawał serca nieokreślony
 - nagły zgon sercowy

Źródło: Szczeklik 2017

Epidemiologia

Dławica piersiowa może być pierwszym objawem choroby wieńcowej, może też pojawiać się u chorych z wcześniej rozpoznaną chorobą wieńcową po przebytych ostrym zespole wieńcowym lub bez takiego epizodu oraz u chorych po zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej. Zapadalność wynosi 2-4/1 000, a chorobowość 20-40/1 000. Zazwyczaj pojawia się po 40 r.ż. u mężczyzn i 50 r.ż. u kobiet. Częstość występowania dławicy piersiowej w badaniach populacyjnych zwiększa się u obu płci wraz z wiekiem.

Częstość występowania ostrych zespołów wieńcowych w Polsce szacuje się na > 100 000 przypadków rocznie. W 2014 r. hospitalizowano w Polsce około 77 000 chorych, z czego nieco ponad 50% stanowili chorzy z ostrym

zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST. Kobiety stanowią 30-45% chorych z niestabilną dławicą piersiową oraz 25-30% chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST.

Źródło: Szczeklik 2017

Rokowanie

Roczna śmiertelność w zróżnicowanej populacji chorych ze stabilną dławicą piersiową wynosi 1,2-3,8%, ryzyko zgonu z przyczyn sercowych 0,6-1,4%, a ryzyko zawału serca niezakończonym zgonem – 0,6-2,7%.

Rokowanie jest lepsze u chorych z niestabilną dławicą piersiową (śmiertelność 30-dniowa <2%) niż u chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (śmiertelność 30-dniowa: około 5%). Umieralność chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał serca bez uniesienia odcinka ST) wynosi 12% w ciągu 6 miesięcy. Obserwacje długoterminowe wskazują, że umieralność w tej grupie chorych, w porównaniu do pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, po 4 latach od zdarzenia jest 2-krotnie większa. Przed wprowadzeniem leczenia fibrynolitycznego śmiertelność szpitalna z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST wynosiła średnio 18%. Obecnie z Europy szacuje się, że częstość zgonów w okresie hospitalizacji z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST wynosi 8,4%, a wśród chorych kwalifikujących się do leczenia reperfuzyjnego – 6%.

Źródło: Szczeklik 2017

❖ Udar niedokrwienny

Definicja

Zgodnie z definicją WHO z 1970 r. udar mózgu to nagłe wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, trwających dłużej niż 24 godziny (o ile wcześniej nie doprowadzą do zgonu) i spowodowanych wyłącznie przyczynami naczyniowymi, związanymi z mózgowym przepływem krwi. Definicje te zmodyfikowano w 2013 r., przyjmując, że udar mózgu należy rozpoznać również w sytuacji, gdy typowe kliniczne objawy udaru trwają krócej niż 24 godz., ale ognisko niedokrwienne udokumentowano jednoznacznie za pomocą badań neuroobrazowych.

Źródło: Szczeklik 2017

Klasyfikacja

Podział stanów niedokrwienia mózgu ze względu na czas trwania i odwracalność:

- przemijający napad niedokrwienia mózgu,
- odwracalny udar niedokrwienny,
- udar dokonany.

Podział udarów mózgu ze względu na patomechanizm:

- udar niedokrwienny (około 80%),
- udar spowodowany krwawieniem wewnątrzczaszkowym (około 20%)
- udar żylny (<1%).

Źródło: Szczeklik 2017

Epidemiologia

Standaryzowany względem wieku współczynnik rozpowszechnienia udaru mózgu u osób >65 r.ż. wynosi 46-73/1 000, w tym 32-61 wśród kobiet i 59-99 wśród mężczyzn (nie ma odpowiednich danych dotyczących tej grupy wiekowej w Polsce). W Polsce standaryzowany względem populacji europejskiej współczynnik zapadalności na pierwszy w życiu udar mózgu wynosi 111/100 000 osób. Średni wiek zachorowania wynosi około 70 lat.

Źródło: Szczeklik 2017

Rokowanie

Ryzyko zgonu i niepełnosprawności zależy od postaci udaru. Ryzyko ponownego udaru także zależy od jego postaci i jest największe u chorych z udarami zatorowymi pochodzenia sercowego oraz w przypadkach znacznego zwężenia tętnic szyjnych. W przypadku udaru niedokrwienego ryzyko ponownego udaru sięga 10-12% w 1. roku i 5-8% w każdym następnym roku po udarze.

Źródło: Szczekliak 2017

❖ Choroba tętnic obwodowych

Definicja

Choroba tętnic obwodowych stanowi grupę jednostek chorobowych o różnych objawach i przebiegu, ale wspólnym podłożu związanym z rozwojem miażdżycy.

Źródło: Szymanski 2014

Klasyfikacja

Na podstawie lokalizacji wyróżnia się: chorobę tętnic kręgowych, tętnic kończyn górnych, tętnic szyjnych, tętnic nerkowych, tętnic kończyn dolnych oraz chorobę tętnic kręzkowych. Należy pamiętać, że poszczególne manifestacje choroby tętnic obwodowych w znacznym stopniu różnią się objawami i z tego powodu ich diagnostyka bywa bardzo odmienna, ale wszystkie łączą się ze wzrostem całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Źródło: Szymanski 2014

Epidemiologia

Całkowitą częstość występowania pacjentów z chorobą tętnic obwodowych, opierającą się na obiektywnych badaniach, oceniono w kilku badaniach epidemiologicznych. Wynosi ona 3–10%, wzrastając do 15–20% u osób powyżej 70 roku życia.

Źródło: Norgen 2007

Rokowanie

Miażdżyca jest często procesem uogólnionym. U pacjentów ze zmianami miażdżycowymi w jednym umiejscowieniu ryzyko śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu incydentów sercowo-naczyniowych jest globalnie zwiększone. U pacjentów z chorobą tętnic szyjnych oprócz ryzyka incydentów naczyniowo-mózgowych istnieje również ryzyko zawału serca i zgonu z przyczyn sercowych. W przeglądzie systematycznym 17 badań z udziałem 11 391 pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej o > 50% stwierdzono, że 63% późnych zgonów wiązało się z incydentami sercowymi, a średnia śmiertelność z przyczyn sercowych wyniosła 2,9%/rok. W wielu badaniach wykazano zwiększone ryzyko zgonu oraz śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu) u pacjentów z objawową lub bezobjawową LEAD, nawet po uwzględnieniu wpływu konwencjonalnych czynników ryzyka. Wskaźnik kostkowo-ramienny (ABI) $\leq 0,90$ wiąże się z ponad 2-krotnym wzrostem 10-letniej częstości występowania incydentów wieńcowych, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności ogólnej. W 5-letniej obserwacji zawał serca lub udar mózgu występuje u 20% pacjentów z chromaniem przestankowym, a ryzyko zgonu wynosi 10–15%. Wszystkie te dane podkreślają znaczenie ogólnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych wykraczającej poza leczenie choroby związanej z określonym umiejscowieniem zmian miażdżycowych.

Źródło: ESC 2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję.

Tabela 6. Liczebność populacji docelowej wg. ekspertów klinicznych

Oceniana populacja		prof. dr hab. n. med. Krzysztof Błaszyk Konsultant Wojewódzki w dz. kardiologii	prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dz. kardiologii	prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek Konsultant Wojewódzki w dz. kardiologii oraz farmakologii klinicznej
Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego	Obecna liczba chorych w Polsce	19 451 000 (ok. 19,5 mln)	250 000	Ok 5 tys.
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	?	60 000	Ok 750
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	ok. 2,9 – 3,9 mln (uzasadnienie: tylko 30% leczonych statynami jest w „oknie terapeutycznym”, tzn. spełnia cele terapeutyczne. Szacunkowo: ok. 15-20% łącznie całej tej grupy rozpoznań [wg. Wskazań leczn.] osiągnie wyznaczone cele terapeutyczne)	5-8%	Ok 80%
	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Ocena własna; na podstawie literatury (w tym: Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce — III Deklaracja Sopotcka, badanie NATPOL 2011)	Dane szacunkowe własne w oparciu o dane z badań NATPOL, WOBASZ, EUROASPIRE, dane z komisji Promocji Zdrowia PTK, Rejestr Ostrych Zespołów Włóczowych	Szacunkowe

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne <https://www.ptkardio.pl>
- Polskie Towarzystwo Lipidologiczne <http://www.polishlipidassociation.com/>
- Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce <https://www.klrwp.pl/pl>
- American Heart Association <https://www.heart.org/>
- American College of Cardiology <https://www.acc.org/>
- American Stroke Association <https://www.stroke.org/>
- American Association of Clinical Endocrinologists <https://www.aace.com/>
- American College of Endocrinology <https://www.aace.com>
- European Society for Vascular Surgery <https://www.esvs.org/>
- European Society of Cardiology <https://www.escardio.org/>
- National Lipid Association <https://www.lipid.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/>
- European Society of Cardiology <https://www.escardio.org/>
- European Atherosclerosis Society <https://www.eas-society.org/>
- Canadian Cardiovascular Society <http://www.ccs.ca/en/>
- Society for Vascular Surgery <https://vascular.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w 29.06.2020 r. Wszystkie z powyższych wytycznych zalecają stosowanie inhibitorów PCSK9, w tym alirokumabu we wnioskowanym wskazaniu.

Najważniejsze informacje odnośnie zastosowania ewolokumabu w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd zaleceń dotyczących ewolokumabu wg wytycznych praktyki klinicznej

Wytyczne	Zalecenie dotyczące inhibitorów PCSK9, w tym alirokumabu
PTK SFSN 2018 (Polska)	Jako kandydatów do stosowania wskazano pacjentów z bardzo wysokim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym, osoby z HeFH (i niektóre z HoFH), osoby przyjmujące maks. tolerowane dawki leków 1. i 2. rzutu i/lub leczonych aferezą, jak również pacjentów nietolerujących statyn, z utrzymującymi się wysokimi stężeniami LDL-C
PTL/KLRwP/PTK 2016 (Polska)	Do rozważenia u pacjentów z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka, u których stosowanie MTD statyn w połączeniu z ezetymibem nie przynoszą oczekiwanego spadku LDL-C oraz w grupie pacjentów z nietolerancją statyn, w tym u pacjentów po incydencie sercowo-naczyniowym lub z cukrzycą z powikłaniami i utrzymującym się stężeniem LDL-C > 160 mg/dl mimo optymalnej terapii hipolipemizującej (Klasa rekomendacji IIb, Poziom rekomendacji C)
PTK 2016 (Polska)	<ul style="list-style-type: none"> • nietolerancja statyn z powodu objawów mięśniowych u osób z hipercholesterolemią, jeśli stężenie LDL-C wynosi \geq 160 mg/dl; • rozpoznana ASCVD (przeżyty MI, rewaskularyzacja wieńcowa przezskórna lub kardiochirurgiczna, udar mózgu, PAD, rewaskularyzacja obwodowa) u pacjentów, u których mimo intensywnej terapii statynami stężenie LDL-C wynosi \geq 160 mg/dl.
AHA/ACC 2018 (USA)	Jeżeli nadal nie osiągnięto celu terapeutycznego uzasadnione jest stosowanie inhibitorów PCSK9 (rekomendacja IIa/umiarkowana).
AHA/ASA 2018 (USA)	Zaleca się pomiar stężenia cholesterolu u pacjentów z niedokrwiennym udarem z przypuszczeniem pochodzenia miażdżycowego, stosujących zoptymalizowany schemat terapii statynami, w celu identyfikacji pacjentów odpowiednich do leczenia inhibitorami PCSK9, zmniejszającego ryzyko późniejszej śmierci sercowo-naczyniowej, MI lub udaru (rekomendacja IIb B-R)
AACE/ACE 2017 (USA)	U osób z CVD stosujących MTD statyn, którzy nie osiągnęli docelowego poziomu LDL-C; w monoterapii tylko przy nietolerancji statyn (rekomendacja A; BEL1)

Wytyczne	Zalecenie dotyczące inhibitorów PCSK9, w tym alirokumabu
NLA 2017 (USA)	<ul style="list-style-type: none"> • powinny być rozważane do redukcji ryzyka ASCVD u pacjentów ze stabilną ASCVD, u osób z dodatkowymi czynnikami ryzyka ASCVD stosujących MTD statyn ± ezetymib, z poziomem LDL-C ≥ 70 mg/dl (siła rekomendacji: A, jakość: wysoka); • można rozważyć u pacjentów z progresywnym ASCVD, stosujących MTD statyn ± ezetymib z poziomem LDL-C ≥ 70 mg/dl do dalszej redukcji LDL-C (siła rekomendacji: B, jakość: średnia); • rozważyć u pacjentów w wieku 40-79 lat z wyjściowym poziomem LDL-C ≥ 190 mg/dl, brakiem niekontrolowanych czynników ryzyka ASCVD lub innych kluczowych czynników wysokiego ryzyka, jeśli LDL-C wynosi ≥ 100 mg/dl pomimo MTD statyn ± ezetymibu do dalszej redukcji LDL-C (siła rekomendacji: B, jakość: średnia); • rozważyć u pacjentów w wieku 40-79 lat z wyjściowym poziomem LDL-C ≥ 190 mg/dl, z niekontrolowanymi czynnikami ryzyka ASCVD (lub innymi kluczowymi czynnikami wysokiego ryzyka) lub pewną FH, jeśli LDL-C wynosi ≥ 70 mg/dl (lub nie-HDL-C ≥ 100 mg/dl) pomimo maks. tolerowanych dawek statyn ± ezetymib do dalszej redukcji LDL-C (siła rekomendacji: B, jakość: średnia); • rozważyć u pacjentów w wieku 18-39 lat z wyjściowym poziomem LDL-C ≥ 190 mg/dl, z niekontrolowanymi czynnikami ryzyka ASCVD (lub innymi kluczowymi czynnikami wysokiego ryzyka) lub pewną FH, jeśli LDL-C ≥ 100 mg/dl pomimo MTD statyn ± ezetymib do dalszej redukcji LDL-C (siła rekomendacji: E, jakość: niska); • rozważyć u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka z nietolerancją statyn i wymagających dodatkowej terapii hipolipemizującej do dalszej redukcji LDL-C (siła rekomendacji: B, jakość: średnia).
ESC 2019 (Europa)	W przypadku pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka, u których nie osiągnięto celu leczenia, pomimo stosowania ezetymibu i statyn w maksymalnie tolerowanych dawkach, rekomendowane jest zastosowanie inhibitora PCSK9 (klasa I, poziom A).
ESC/EAS 2019 (Europa)	<p>W populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem z OZW:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jeśli nie osiągnięto docelowego poziomu LDL-C po 4-6 tygodniach, pomimo stosowania maksymalnie tolerowanej dawki statyn i ezetymibu, zaleca się dodanie do schematu leczenia inhibitora PCSK9 (klasa I, poziom B), - u pacjentów, u których nie osiągnięto do-celowego poziomu LDL-C pomimo stosowania maksymalnie tolerowanych dawek statyn i ezetymibu zalecane jest możliwie jak naj-wcześniejsze przyjęcie inhibitora PCSK9 po zdarzeniu związanym z OZW (jeśli to możliwe - podczas hospitalizacji) (klasa IIa, poziom C).
NICE 2016 (UK)	<p>Alirokumab jest rekomendowany (dawka 140 mg co 2 tygodnie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w pierwotnej hipercholesterolemii nierodzinnej lub dyslipidemii mieszanej u osób z wysokim ryzykiem CV oraz utrzymującym się stężeniu LDL-C > 155 mg/dl; • w pierwotnej hipercholesterolemii nierodzinnej lub dyslipidemii mieszanej u osób z bardzo wysokim ryzykiem CV oraz utrzymującym się stężeniu LDL-C > 135 mg/dl.
CCS 2016 (Kanada)	Należy rozważyć u pacjentów z miażdżycową CVD, którzy nie osiągnęli zalecanego poziomu LDL-C pomimo stosowania MTD statyn z lub bez ezetymibu (warunkowa rekomendacja, średnia jakość dowodów).
ACC 2017 (USA)	• Jeżeli nadal nie osiągnięto celu leczenia zaleca się dodanie do ezetymibu inhibitorów PCSK9 lub monoterapię inhibitorami PCSK9. Inhibitory PCSK9 (alirokumab lub ewolokumab) zalecane są w przypadku nietolerancji statyn.
NLA 2015 (USA)	<ul style="list-style-type: none"> • Do czasu uzyskania wyników z badań klinicznych oceniających efekty sercowo-naczyniowe, inhibitory PCSK9 należy rozważyć przede wszystkim u pacjentów: a) z ASCVD z LDL-C ≥ 100 mg/dL (nie-HDL-C ≥ 130 mg/dL) leczonych MTD statynami (+/- ezetymib) i b) pacjentów z heterozygotyczną FH bez ASCVD z LDL-C ≥ 130 mg/dL (non-HDL-C ≥ 160 mg/dL) leczonych MTD statynami (+/- ezetymib) (Siła rekomendacji: B, Jakość dowodów: średnia); • Dodatkowo zastosowanie inhibitorów PCSK9 może być rozważone u wybranych pacjentów z ASCVD (np. nawracające zdarzenia ASCVD), u których poziom cholesterolu aterogennego jest poniżej określonych wartości, ale powyżej poziomów docelowych (tj. LDL-C ≥ 70 mg/dL [nie-HDL-C ≥ 100 mg/dL]). Takie zastosowanie byłoby oparte na ocenie klinicznej, rozważeniu potencjalnych korzyści związanych z ryzykiem zdarzeń ASCVD oraz ryzyka kosztowej terapii (Siła rekomendacji: C, Jakość dowodów: niska); • Inhibitory PCSK9 można rozważyć u wybranych pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim z nietolerancją na statyny i którzy wymagają dodatkowej redukcji cholesterolu, niezależnie od zastosowania innych terapii obniżających poziom cholesterolu. Takie zastosowanie byłoby oparte na ocenie klinicznej, uwzględniającej potencjalne korzyści związane z ryzykiem AVSCD i ryzyko kosztowej terapii. (Siła rekomendacji: C, Jakość dowodów: niska)
CCWG 2016 (Kanada)	<p>Jeżeli poziom LDL-C jest wyższy od założonego celu leczenia o więcej niż 20% zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dodawanie kolejno do terapii ezetymibu, żywic jonowymiennych, niacyny, - stosowanie inhibitorów PCSK9, - w HoFH stosowanie mimipersenu lub lomitapidu, - w miarę możliwości LDL-aferezę, - polifarmakoterapię

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w niniejszej w AWA.

Przedstawione w niniejszej AWA opinie ekspertów przygotowano bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Błaszczak Konsultant Wojewódzki w dz. Kardiologii	prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dz. kardiologii	prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek Konsultant Wojewódzki w dz. kardiologii oraz farmakologii klinicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<i>Repatha (Evolokumab) - Inhibitory PCSK9 oraz inne gr. leków; statyny i Ezetymib</i>	Statyny w dużej dawce; inhibitory wchłaniania cholesterolu (ezetyn b 10mg/dobę)	<i>Statyny, Statyny+ezetynib, PCSK9i</i>
Technologia najtańsza	<i>Aferza LDL (inf własna), technologia porównywalna kosztowo do aktualnie stosowanych tabl.)</i>	Statyna	<i>Statyny, statyny+ezetynib</i>
Technologia najskuteczniejsza	<i>Aferza LDL</i>	Statyna+ezetynb+inhibitor PCSK9	<i>PCSK9i</i>

Tabela 9. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Błaszczak Konsultant Wojewódzki w dz. Kardiologii	prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dz. kardiologii	prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek Konsultant Wojewódzki w dz. kardiologii oraz farmakologii klinicznej
Istotny klinicznie punkt końcowy	<i>Pierwszorzędowy punkt końcowy to: średnie procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C po 24 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego, w porównaniu z placebo lub ezetymibem. Ponadto: Ocena zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. cardiovascular, CV);</i>	<i>Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, nagły zgon sercowy, hospitalizacja, niewydolność serca</i>	<i>Redukcja w zakresie pkt jak: zgon, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, rehospitalizacje i kolejne interwencje zabiegowe (PCI)</i>
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	<i>Jeżeli spełniony zalecany warunek: Redukcja wyjściowej wartości LDL-C \geq o 50% - oraz osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) – wg stand. ESC-2019to należy oczekiwać: istotnego zmniejszenia liczby epizodów bólowych w kl. piersiowej u pacjentów z (także rozpoznaną) dławicą piersiową, bowiem; osiągnięty cel terapeutyczny (LDL-C) zapewni stabilizację blaszki miażdżycowej</i>	<i>Chory w czasie leczenia może nie odczuwać żadnej różnicy w czasie leczenia, natomiast istotnym będzie zmniejszenie ryzyka i częstości hospitalizacji, niewydolności serca i zgonu.</i>	<i>Minimalna różnica jest jednocześnie jednym z wymienionych obok punktów końcowych. Leczenie PCSK9 nie ma charakteru leczenia objawowego</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.02.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 88), obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu hipercholesterolemii w Polsce są:

- statyny (atorwastatyna, lowastatyna, rozuwastatyna i simwastatyna),
- ezetymib,
- preparat złożony ezetymib + atorwastatyna.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Kontynuacja terapii maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem	W związku z przedstawionymi wytycznymi klinicznymi oraz sytuacją refundacyjną w Polsce, ze względu na brak alternatywnych farmakoterapii w III linii leczenia, jako główną interwencję porównawczą dla alirokumabu przyjęto brak dodatkowego leczenia przy jednoczesnej kontynuacji terapii statynami i ezetymibem. Przyjęte jako komparator placebo można traktować jako odpowiadające optymalnej dostępnej terapii hipolipemizującej	Wybór zasadny

Wybór komparatora należy uznać za zasadny i zgodny z aktualną sytuacją refundacyjną. Niemniej jednak mając na uwadze wytyczne kliniczne, odpowiednim komparatorem dla alirokumabu jest ewolokumab (Repatha), który również jest lekiem z grupy inhibitorów PCSK9. Lek ten obecnie nie jest finansowany w ocenianym wskazaniu, jednak, jak wspomniano wcześniej, był on przedmiotem oceny Agencji.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa alirokumabu stosowanego

Na potrzeby wniosku refundacyjnego, dokonano zawężenia wskazania refundacyjnego względem rejestracyjnego. Zdaniem wnioskodawcy, zawężenie ma na celu zapewnienie dostępności terapii dla populacji pacjentów bardzo wysokiego/ekstremalnego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[Redacted] Jeżeli nie zostaną odnalezione dane dotyczące populacji wnioskowanej wówczas do analizy zostaną włączone dane dla szerszej populacji. Wówczas do przeglądu zostaną włączone badania dotyczące pacjentów [Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> niespełnienie kryteriów włączenia pacjenci z hiperlipidemią wtórną badania, w których rasa biała stanowiła mniej niż 70% populacji 	Zgodna ze wskazaniem wnioskowanym i treścią programu lekowego
Interwencja	Alirokumab	niespełnienie kryteriów włączenia	Zgodna z treścią programu lekowego
Komparatory	placebo	niespełnienie kryteriów włączenia	Prawidłowo dobrany

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<p>Istotne klinicznie punkty końcowe dotyczące skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, • zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, • udar niedokrwenny (zakończony lub niezakończony zgonem), • niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji • przypadki choroby wieńcowej (zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca niezakończony zgonem, niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji lub zabieg rewaskularyzacji wieńcowej spowodowany niedokrwieniem), • poważna choroba wieńcowa (zgon z powodu choroby wieńcowej serca lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem), • wszelkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niedokrwenny bez zawału, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji lub zabieg rewaskularyzacji wieńcowej z powodu niedokrwienia), • zgon z jakiegokolwiek przyczyny, z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego <p>Bezpieczeństwo terapii</p>	<p>Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia</p>	<p>Prawidłowo dobrane, klinicznie istotne.</p> <p>Brak p.k. związanych z jakością życia.</p>
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych. • badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów) dla > 20 pacjentów • badania opublikowane w formie pełnotekstowej 	<ul style="list-style-type: none"> • badania obserwacyjne, opisy przypadków, serie przypadków dotyczące ≤ 20 pacjentów • artykuły przeglądowe i poglądowe. • raporty badań klinicznych, • listy do redakcji • doniesienia konferencyjne • badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne) opublikowane do 2013 włącznie, nie uwzględniające wyników badania ODYSSEY OUTCOMES (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych) 	<p>Brak uwag</p>
Inne kryteria	<p>publikacje w języku angielskim i polskim</p>	<p>publikacje w innych językach niż angielski i polski</p>	<p>Brak uwag</p>

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach: Medline, Embase i The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 04.03.2019 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w ww. bazach z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 1.06.2020 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją ODYSSEY OUTCOMES (opisane w 5 publikacjach Schwartz 2018, Steg 2019, Jukema 2019a, Szarek 2019a, White 2019) w którym porównywano alirokumab z placebo, przy czym w obu ramionach badania pacjenci otrzymywali podstawową terapię obniżającą poziom lipidów z wykorzystaniem statyn ± ezetymib.

Doodatkowo w ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił wyniki badania Odyssey APPRISE, które było otwartym badaniem fazy 3b, zaprojektowanym by oszacować skuteczność i bezpieczeństwo alirokumabu w warunkach codziennej praktyki lekarskiej u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz ciężką hipercholesterolemią nieadekwatnie kontrolowaną przy pomocy maksymalnych tolerowanych dawek statyn (i ezetymibu – u 59,3% pacjentów).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badania RCT ODYSSEY OUTCOMES włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie <i>ODYSSEY OUTCOMES</i> (Schwartz 2018, Steg 2019, Jukema 2019a, Szarek 2019a, White 2019) Źródło finansowania: Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals		
Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
Badanie wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie Okres obserwacji: mediana 2,8 roku (IQR 2,3-3,4) Typ hipotezy: superiority Grupa badana: alirokumab 75/150 mg w co dwutygodniowym (Q2W) wstrzyknięciu podskórnym Grupa kontrolna: placebo w co dwutygodniowym wstrzyknięciu (Q2W) podskórnym	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. wiek \geq 40 lat - hospitalizacja z powodu ACS (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa) 1-12 mies. przed randomizacją - LDL-C \geq 70 mg/dl lub nie-HDL-C \geq 100 mg/dl lub apoB \geq 80 mg/dl mierzone po min. 2 tygodniach stabilnego leczenia atorwastatyną 80 mg/dobę, rosuwastatyną 20-40 mg/dobę lub maksymalną tolerowaną dawką jednej z ww. statyn w tym brak leczenia statynami w przypadku występowania niedopuszczalnych skutków ubocznych <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wiek < 40 lat - ACS które wystąpiło później niż 12 mies. i wcześniej niż 1 mies. przed randomizacją - brak stabilnej terapii modyfikującej poziom lipidów przez co najmniej 2 tyg. przed randomizacją - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze - zastoinowa niewydolność serca w III lub IV klasie wg NYHA pomimo leczenia lub frakcja wyrzutowa lewej komory < 25% - udar krwotoczny w wywiadzie - trójglicerydy na czczo > 400 mg/dl - nawrót ACS w ciągu 2 tyg. przed randomizacją - procedura rewaskularyzacji wieńcowej przeprowadzona w ciągu 2 tyg. przed randomizacją lub zaplanowana po randomizacji - aktywność transaminaz wątrobowych ponad 3x powyżej górnej granicy normy - zapalenie wątroby typu B lub C	Pierwszorzędowe punkty końcowe: złożony punkt końcowy: zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienno niezakończony lub zakończony zgonem lub niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji Drugorzędowe punkty końcowe: - jakiegokolwiek zdarzenie związane z chorobą niedokrwinną serca tj. zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwieniem; - poważna zdarzenie niedokrwienne serca (zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem); - jakiegokolwiek zdarzenie sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niedokrwienno niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja

	- _poziom kinazy kreatyniny ponad 3x powyżej górnej granicy normy - szacowana filtracja kłębuszkowa < 30 ml/(min 1,73m2) - ciąża - stosowanie fbratów innych niż fenofibat lub kwas fenofibrynowy <u>Liczba pacjentów:</u> 18 924 Grupa alirokumabu: 9462 (analiza skuteczności) Grupa placebo: 9462 (analiza skuteczności)	wieńcowa spowodowana niedokrwieniem); - złożony punkt końcowy: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar niedokrwienno niezakończony zgonem; - zgon z powodu choroby wieńcowej; - zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych; - zgon z jakiegokolwiek przyczyny; - poszczególne zdarzenia złożonych punktów końcowych; - parametry lipidowe;
--	---	---

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2. AK wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość badania *ODYSSEY OUTCOMES* została oceniona zgodnie ze skalą Cochrane.

Ocena wiarygodności badania *ODYSSEY OUTCOMES* wykazała niskie ryzyko błędów w 5 obszarach oceny, co wskazuje na niskie ryzyko błędów systematycznych, a tym samym wysoką wiarygodność badania (uzyskano 5 punktów – po 1 punkcie za zgodność z każdą z domen oceny).

Zestawienie oceny jakości badania *ODYSSEY OUTCOMES*, włączonego do przeglądu systematycznego, przeprowadzonej zgodnie z zaleceniami *The Cochrane Collaboration*, przedstawia poniższa tabela. Agencja nie zgłasza uwag do oceny jakościowej badania *ODYSSEY OUTCOMES*.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane Collaboration

Badanie	FOURIER	Komentarz wnioskodawcy
Randomizacja	Niskie ryzyko	losowa randomizacja w stosunku 1:1 ze względu na kraj pochodzenia*
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie ryzyko	Centralny proces randomizacji z wykorzystaniem systemu IRVS lub IWRS
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie ryzyko	Badanie podwójnie zaślepienie. Sponsorzy uczestniczyli w wyborze krajów pochodzenia pacjentów, monitorowaniu badań oraz nadzorowaniu gromadzonych danych.
Zaślepienie oceny efektów	Niskie ryzyko	Instytut Badań Klinicznych Duke'a prowadził zaślepienie oceny punktów końcowych.
Niekompletność Wyników	Niskie ryzyko	Przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób.
Selektywne raportowanie	Niskie ryzyko	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.
Inne czynniki	Nieznane ryzyko	Nie zidentyfikowano

*614 pacjentów z Chin poddano randomizacji po 4 latach od głównej randomizacji

Ograniczenia jakości włączonych badań według wnioskodawcy

- „Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji pacjentów ściśle odpowiadającej kryteriom włączenia. Włączone badanie *ODYSSEY OUTCOMES*, dotyczyło szerszej populacji niż kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego tj. populacji pacjentów po ostrym zespole wieńcowym, który wystąpił w okresie od 1-12 miesięcy przed randomizacją, u których wyjściowy poziom LDL-C wynosił co najmniej 70 mg/dl. Wyniki z badania *ODYSSEY OUTCOMES* przedstawiono w ogólnej populacji pacjentów oraz w podgrupach odpowiadających lub zbliżonych do populacji wnioskowanej.

- Do badania ODYSSEY OUTCOMES kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 40 lat a średnia wieku zakwalifikowanych pacjentów wyniosła około 59 lat. Według danych polskiego rejestru TERCET, do którego włączano pacjentów bez ograniczenia wiekowego, średni wiek pacjentów z zawałem serca STEMI lub NSTEMI wyniósł odpowiednio 66 i 63 lata. wieku pacjentów będzie prawdopodobnie zbliżona do obserwowanej w rejestrze TERCET. Tym samym wyniki badania ODYSSEY OUTCOMES są reprezentatywne dla populacji wskazanej we wnioskowanym wskazaniu.
- Mając powyższe na uwadze analizowano wyniki z badania ODYSSEY OUTCOMES dotyczące subpopulacji najbardziej odpowiadającej lub zbliżonej do populacji docelowej co zwiększa wiarygodność zewnętrzną wyników analizy. Takie ograniczenie populacji docelowej ma na celu zapewnienie finansowania leczenia ze środków publicznych najbardziej potrzebującej podgrupie chorych o największym ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych, odnoszącej największe korzyści z leczenia alirokumabem wskazywanej zarówno przez wytyczne praktyki klinicznej jak i polskich ekspertów.
- W badaniu ODYSSEY OUTCOMES większość pacjentów (ok. 89%) stosowała intensywne leczenie atorwastatyną/rosuwastatyną, natomiast około 9% ww. statyny w niskich i umiarkowanych dawkach. Pacjenci leczeni ezetymibem lub innymi statynami stanowili odpowiednio około 3% i <1%. Odsetek pacjentów przyjmujących intensywne leczenie statynami w badaniu ODYSSEY OUTCOMES był wysoki więc nie stanowi to znaczącego ograniczenia co do wiarygodności zewnętrznej wyników analizy. Ponadto test interakcji dla pierwszorzędnego punktu końcowego (MACE) nie wykazał statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami stosującymi wysokie, umiarkowane lub niskie dawki statyn lub nie stosujących statyn ($p^{\text{interakcji}}=0,14$). Oznacza to brak wpływu intensywności leczenia statynami na skuteczność alirokumabu w odniesieniu do tego punktu końcowego. Niski odsetek pacjentów stosujących ezetymib w badaniu ODYSSEY OUTCOMES odzwierciedla ówczesną praktykę kliniczną, która wg konsensusu ekspertów ESC/EAS z 2017 roku dotyczące-go stosowania inhibitorów PCSK9 w populacji pacjentów z ASCVD zalecała leczenie hipolipemizujące za pomocą maksymalnych dawek statyn z lub bez jednoczesnej terapii ezetymi-bem, przy czym zalecano by stosowanie ezetymibu było zgodne z oceną kliniczną chorego i lokalnymi wytycznymi. W praktyce klinicznej ezetymib stosowany był więc rzadko, co odzwierciedlają również polskie dane pochodzące z rejestru TERCET, wg którego ezetymib stosowany był u < 1% pacjentów z NSTEMI i STEMI.²⁹ Według aktualnych wytycznych ESC/EAS z 2019 roku w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych ezetymib zalecany jest jako druga linia leczenia hipolipemizującego, jeżeli nie można osiągnąć celu terapeutycznego podczas leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn.³⁵ Wnioskowana populacja jest więc zgodna z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej. Co więcej, podobny aspekt rozważano już podczas oceny wniosku refundacyjnego dla leku Praluent® w hipercholesterolemii rodzinnej, gdzie uznano skuteczność leku pomimo niskiego odsetka chorych w badaniu leczonych ezetymibem.
- W badaniu ODYSSEY OUTCOMES pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce początkowej 75 mg Q2W. Jeżeli poziom LDL-C po 1 miesiącu od randomizacji ≥ 50 mg/dl wówczas przy zachowaniu zaślepienia zwiększano dawkowanie alirokumabu do 150 mg Q2W. Jeżeli poziom LDL-C < 50 mg/dl nie zmieniano dawkowania. Według protokołu badania ODYSSEY OUTCOMES pacjentom z grupy alirokumabu, u których poziom LDL-C wynosił < 150 mg/dl, w sposób zaślepiony leczenie zmieniano na placebo. W świetle najnowszych wytycznych ESC/EAS z 2019 roku w całym zakresie poziomów LDL-C stosuje się zasadę „im niżej tym lepiej”, bez dolnego progu LDL-C, a obniżanie poziomu LDL-C jest bezpieczne i związane z korzyściami terapeutycznymi. Ponadto pierwszorzędnym celem terapeutycznym prewencji wtórnej jest redukcja LDL-C o co najmniej 50% a docelowym stężeniem LDL-C jest < 55 mg/dl, natomiast u pacjentów z ASCVD, u których w ciągu 2 lat wystąpiło kolejne zdarzenie sercowo-naczyniowe rekomenduje się obniżenie LDL-C do poziomu docelowego < 40 mg/dl. Według ChPL Praluent® u pacjentów wymagających większej redukcji stężenia LDL-C (> 60%) leczenie alirokumabem można rozpocząć od dawki 150 mg co 2 tygodnie ze względu na najwyższą skuteczność takiego schematu. Według rejestru TERCET, dotyczącego

pacjentów z chorobami niedokrwinnymi serca, leczonych w ośrodku w Zabrze, średnie początkowe stężenie LDL-C wyniosło 104 mg/dl u pacjentów z NSTEMI i 116 mg/dl u pacjentów z STEMI

Warto również zaznaczyć, że podczas badania ODYSSEY OUTCOMES wykazano, że stosowanie alirokumabu nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem udaru krwotocznego zarówno w ogólnej populacji pacjentów jak i u pacjentów osiągających niski poziom LDL-C podczas leczenia (< 50 mg/dl).

- Przeгляд systematyczny oparto o jedno poprawnie zaprojektowane, kontrolowane badanie kliniczne o niskim stopniu ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane. Do badania ODYSSEY OUTCOMES włączono ok. 19 tys. pacjentów a mediana okresu obserwacji wyniosła 2,8 roku. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z przypisanym leczeniem (intention-to-treat), a analizę bezpieczeństwa w populacji, która otrzymała co najmniej jedną dawkę alirokumabu. W badaniu oceniono wpływ leczenia alirokumabem na istotny klinicznie punkt końcowy dotyczący poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE). Drugorzędowymi punktami końcowymi były złożone punkty końcowe dotyczące: jakichkolwiek zdarzeń związanych z chorobą niedokrwinną serca, poważnej choroby niedokrwiennej serca, jakichkolwiek zdarzeń sercowo-naczyniowych. Tym samym badanie ODYSSEY OUTCOMES dostarcza silnych dowodów dotyczących skuteczności alirokumabu w zapobieganiu kolejnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym w populacji pacjentów z hipercholesterolemia po przebytych ostrym zespole wieńcowym w tym populacji po zawale serca.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Dane z badania ODYSSEY OUTCOMES nie umożliwiły przeprowadzenia analizy w subpopulacjach pacjentów stosujących ezetymib jednocześnie z maksymalną tolerowaną dawką statyn. Niski odsetek pacjentów stosujących ezetymib w badaniu ODYSSEY OUTCOMES odzwierciedla ówczesną praktykę kliniczną, która wg konsensusu ekspertów ESC/EAS z 2017 roku dotyczącego stosowania inhibitorów PCSK9 w populacji pacjentów z ASCVD zalecała leczenie hipolipemizujące za pomocą maksymalnych dawek statyn z lub bez jednoczesnej terapii ezetymibem, przy czym zalecano by stosowanie ezetymibu było zgodne z oceną kliniczną chorego i lokalnymi wytycznymi. W praktyce klinicznej ezetymib stosowany był więc rzadko, co odzwierciedlają również polskie dane pochodzące z rejestru TERCET, wg którego ezetymib stosowany był u < 1% pacjentów z NSTEMI i STEMI. Według aktualnych wytycznych ESC/EAS z 2019 roku w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych ezetymib

zalecany jest jako druga linia leczenia hipolipemizującego, jeżeli nie można osiągnąć celu terapeutycznego podczas leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn. Wnioskowana populacja jest więc zgodna z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej. Co więcej, podobny aspekt rozważano już podczas oceny wniosku refundacyjnego dla leku Praluent w hipercholesterolemii rodzinnej, gdzie uznano skuteczność leku pomimo niskiego odsetka chorych w badaniu leczonych ezetymibem.

- W trakcie badania ODYSSEY OUTCOMES zgodnie z protokołem badania u 730 pacjentów z grupy alirokumabu stwierdzono poziom LDL-C < 15 mg/dl co wiązało się ze zmianą leczenia na placebo. Miało to odzwierciedlenie w średnim poziomie LDL-C w grupie leczonych alirokumabem, który rósł w okresie obserwacji badania ODYSSEY OUTCOMES. Dodatkowa analiza wyników badania uwzględniająca pacjentów leczonych przez cały okres obserwacji tą samą dawką alirokumabu i statyn, u których wykonano wszystkie zaplanowane pomiary poziomu LDL-C wykazała stałą w czasie redukcję poziomu LDL-C. Efekt hipolipemizujący alirokumabu jest więc stały w czasie a obserwowane zwiększenie poziomu LDL-C w badaniu ODYSSEY OUTCOMES wynikało z projektu badania i dozwolonego protokołem przerwania leczenia alirokumabem u pacjentów osiągających bardzo niski poziom LDL-C.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił dodatkowe dane kliniczne pochodzące z badania ODDYSEY APPRISAL, które zostały zaprezentowane w ramach kongresu ACC 2020. Należy mieć jednak na uwadze, że badanie to stanowi abstrakt konferencyjny, tym samym wnioskowanie na jego podstawie jest ograniczone.
- W badaniu ODYSSEY OUTCOMES nie oceniano wpływu leczenia alirokumabem na jakość życia pacjentów.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Poniżej zamieszczono wyniki AK wnioskodawcy w podziale na oceniane punkty końcowe. Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 4.2. AK wnioskodawcy.

Pierwszorzędowy punkt końcowy – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)

W badaniu ODYSSEY OUTCOMES pierwszorzędowym punktem końcowym było występowanie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), zdefiniowanych jako: zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, zawał serca niezakończony zgonem, niedokrwieny udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji.

Skumulowana częstość wystąpienia MACE była istotnie mniejsza w grupie pacjentów leczonych alirokumabem w porównaniu z grupą placebo (HR=0,85; 95% CI: 0,78-0,93; p<0,001).

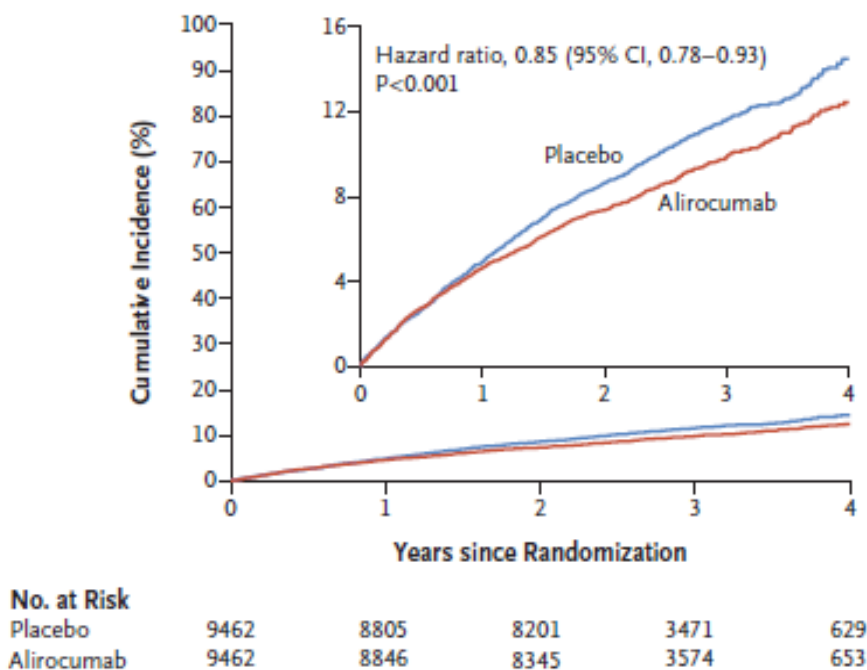
Tabela 14. Porównanie skuteczności alirokumabu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: poważne zdarzenia sercowo naczyniowe (MACE)

Punkt końcowy	Alirokumab			Placebo			p-value	HR* (95% CI) p-value*	RD‡ [%] (95% CI) p-value	NNT‡ (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
MACE	903	9462	9,5%	1052	9462	11,1%	<0,001	0,85 (0,78-0,93) <0,001	-1,57 (-2,44; -0,71) p<0,001	64 (41; 141)

* na podstawie publikacji źródłowych badania ODYSSEY OUTCOMES (Schwartz 2018)

‡ oszacowanie własne Wnioskodawcy

Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE)† w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018).



W badaniu ODYSSEY OUTCOMES dla pierwszorzędnego punktu końcowego przeprowadzono analizę w predefiniowanych wyodrębnionych podgrupach (wiek, płeć, rasa, region pochodzenia, indeksowany rodzaj ostrego zespołu wieńcowego, czas do randomizacji, intensywność leczenia statynami, wyjściowy poziom LDL-C, nie-HDL-C, ApoB, hs-CRP). Nie stwierdzono interakcji pomiędzy podgrupami. Ponadto w podgrupie pacjentów pochodzących z Europy Środkowo-Wschodniej, której 17% stanowili obywatele Polski, skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w zapobieganiu MACE była zbliżona jak w ogólnej populacji badania (HR=0,84; 95% CI: 0,70; 1,01)

Główne drugorzędowe punkty końcowe

Stosowanie alirokumabu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia złożonych punktów końcowych, dotyczących:

- jakiegokolwiek zdarzenia związanego z chorobą niedokrwienną serca (HR=0,88; 95% CI: 0,81-0,95, p=0,001);
- poważnego zdarzenia niedokrwiennego serca (HR=0,88; 95% CI:0,80-0,96; p=0,006);
- jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego (HR=0,87; 95% CI: 0,81-0,94; p<0,001);
- zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawału mięśnia sercowego niezakończonym zgonem, udaru niedokrwiennego niezakończonym zgonem (HR=0,86; 95% CI: 0,79-0,93; p<0,001),
- zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR=0,85; 95% CI: 0,73-0,98; nominalne p=0,03).

Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą alirokumabu a placebo w zapobieganiu zgonom z powodu choroby wieńcowej oraz zgonom z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego.

Tabela 15. Porównanie skuteczności alirokumabu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: główne drugorzędowe punkty końcowe.

Punkt końcowy	Alirokumab			Placebo			p-value	HR* (95% CI) p-value	RD [%]## (95% CI) p-value	NNT## (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
jakikolwiek zdarzenie związane z chorobą niedokrwinną serca†	1199	9462	12,7	1349	9462	14,3	0,001	0,88 (0,81-0,95) p=0,001	-1,59 (-2,56; -0,61) p=0,001	63 (39; 163)
poważne zdarzenie niedokrwienne serca‡	793	9462	8,4	899	9462	9,5	0,007	0,88 (0,80-0,96) p=0,006	-1,12 (-1,93; -0,31) p=0,007	89 (52; 325)
jakikolwiek zdarzenie sercowo-naczyniowe§	1301	9462	13,7	1474	9462	15,6	<0,001	0,87 (0,81-0,94) p<0,001	-1,83 (-2,84; -0,82) p<0,001	55 (35; 122)
zgon z dowolnej przyczyny, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niedokrwienno niezakończony zgonem	973	9462	10,3	1126	9462	11,9	<0,001	0,86 (0,79-0,93) p<0,001	-1,62 (-2,51; -0,72) p<0,001	62 (40; 138)
zgon z powodu choroby wieńcowej	205	9462	2,2	222	9462	2,3	0,405	0,92 (0,76-1,11) p=0,38	-	-
zgon z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego	240	9462	2,5	271	9462	2,9	0,164	0,88 (0,74-1,05)	-	-
zgon z jakiegokolwiek przyczyny	334	9462	3,5	392	9462	4,1	0,028	0,85 (0,73-0,98) 0,03^	-0,61 (-1,16; -0,07) p=0,03	163 (86; 1522)

† zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwieniem;

‡ zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem;

§ zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niedokrwienno niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwieniem;

* na podstawie publikacji źródłowych badania ODYSSEY OUTCOMES (Schwartz 2018 **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**); zgodnie z planem statystycznym badania ODYSSEY OUTCOMES dla drugorzędowych punktów końcowych zastosowano hierarchiczną analizę, którą przerwano po zaobserwowaniu pierwszej nieistotnej wartości p-value

‡ oszacowanie własne

^ p-value nominalne

Pozostałe punkty końcowe

Stosowanie alirokumabu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem względnym wystąpienia:

- zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem (HR=0,86; 95% CI: 0,77-0,96);
- udaru niedokrwienno (HR=0,73; 95% CI: 0,57-0,93);
- niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji (HR=0,61; 95% CI: 0,41-0,92);
- niedokrwienia wieńcowego prowadzącego do rewaskularyzacji (HR=0,88; 95% CI: 0,79-0,97).

Stosowanie alirokumabu w porównaniu z placebo nie różniło się w zapobieganiu wystąpienia hospitalizacji z powodu zastoinowej niewydolności serca oraz zgonom z przyczyny innej niż sercowo-naczyniowa.

Skuteczność w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C

Stosowanie alirokumabu w porównaniu z placebo nie różniło się pod względem ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego MACE w populacji pacjentów z wyjściowym LDL-C ≤ 80 mg/dl oraz od 80 do < 100 mg/dl. Alirokumab redukowało ryzyko względne wystąpienia MACE o 24% (95% CI: 0,65; 0,87) względem placebo w populacji pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C ≥ 100 mg/dl.

Dla wszystkich głównych drugorzędowych punktów końcowych zarówno ryzyko względne jak i bezwzględne zmniejszenie ryzyka ich wystąpienia było statystycznie istotnie mniejsze z podczas stosowania alirokumabu w porównaniu z placebo w podgrupie pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 100 mg/dl.

Skuteczność w zależności od współwystępowania choroby miażdżycowej tętnic

Zarówno ryzyko względne jak i bezwzględne wystąpienia MACE było istotnie mniejsze podczas leczenia alirokumabem w porównaniu placebo w podgrupie pacjentów z CAD (HR=0,85; 95% CI: 0,77; 0,93; ARR=1,4; 95% CI: 0,6; 2,3). W pozostałych podgrupach nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy alirokumabem a placebo.

Ryzyko względne zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było istotnie mniejsze w grupie alirokumabu względem placebo w podgrupie pacjentów z chorobą wielonaczyniową w trzech łóżyskach tj. z CAD i jednoczesnym PAD i CeVD (HR=0,23; 95% CI: 0,08; 0,68).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwaWyniki dla populacji ogólnej badania ODYSSEY OUTCOMES

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu zaobserwowano istotnie rzadziej w grupie przyjmującej alirokumab względem grupy placebo a ryzyko względne (RR) wyniosło odpowiednio 0,98 (95%CI: 0,97; 1,00; p=0,03), 0,94 (95% CI: 0,89; 0,98; p=0,01) oraz 0,81 (95%CI: 0,67; 0,99; p=0,04). Ponadto, w grupie przyjmującej alirokumab zaobserwowano istotnie mniej przypadków powikłań lub pogorszenia stanu związanego z występującą cukrzycą (RR = 0,89; 95%CI: 0,80; 0,99; p=0,03) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo.

W grupie stosującej alirokumab istotnie częściej raportowano przypadki miejscowej reakcji na wstrzyknięcie (RR = 1,77; 95%CI: 1,50; 2,10; p<0,0001) względem pacjentów z grupy placebo. Ryzyko względne wystąpienia przeciwciał przeciwko alirokumabowi (ang. antidrug anti-bodies) i przeciwciał neutralizujących alirokumab (ang. neutralizing antidrug antibodies) występowało znacznie częściej wśród pacjentów przyjmujących alirokumab względem pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio RR=2,10; 95%CI: 1,38; 3,19; p=0,0006; RR=7,17; 95%CI: 3,05; 16,84; p<0,0001). Ponadto nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu pozostałych ocenianych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami.

Tabela 16. Porównanie bezpieczeństwa alirokumabu z placebo w populacji ogólnej badania ODYSSEY OUTCOMES

Zdarzenie niepożądane	Interwencja			Porównanie			p-value	RR (95% CI), p-value	RD [%] (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	7165	9451	75,8	7282	9443	77,1	0,03	0,98 (0,97; 1,00) p=0,035	-1,30 (-2,51; -0,09) p=0,035	77 (40; 1069)
Poważne zdarzenie niepożądane	2202	9451	23,3	2350	9443	24,9	0,01	0,94 (0,89; 0,98) p=0,011	-1,59 (-2,81; -0,37) p=0,011	63 (36; 272)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu	181	9451	1,9	222	9443	2,4	0,04	0,81 (0,67; 0,99) p=0,039	-0,44 (-0,85; -0,02) p=0,038	230 (118; 4201)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	343	9451	3,6	324	9443	3,4	0,46	1,06 (0,91; 1,23) p=0,461	-	-
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	360	9451	3,8	203	9443	2,1	<0,0001	1,77 (1,50; 2,10) p<0,001	1,66 (1,18; 2,14) p<0,001	60 (47; 85)
Ogólna reakcja alergiczna	748	9451	7,9	736	9443	7,8	0,76	1,02 (0,92; 1,12) p=0,758	-	-

Zdarzenie niepożądane	Interwencja			Porównanie			p-value	RR (95% CI), p-value	RD [%] (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Pogorszenie stanu cukrzycy lub powikłania cukrzycowe u cukrzyków	506	2688	18,8	583	2747	21,2	0,03	0,89 (0,80; 0,99) p=0,027	-2,40 (-4,53; -0,27) p=0,027	42 (22; 367)
Wystąpienie cukrzycy (u pacjentów bez cukrzycy w wywiadzie przed rozpoczęciem badania)	648	6763	9,6	676	6696	10,1	0,32	0,95 (0,86; 1,05) p=0,317	-	-
Zaburzenia poznawcze	143	9451	1,5	167	9443	1,8	0,17	0,86 (0,69; 1,07) p=0,167	-	-
Zaburzenia pracy wątroby	500	9451	5,3	534	9443	5,7	0,27	0,94 (0,83; 1,05) p=0,271	-	-
Zaćma	120	9451	1,3	134	9443	1,4	0,37	0,89 (0,70; 1,14) p=0,373	-	-
Udar krwotoczny	9	9451	<0,1	16	9443	0,2	0,16	0,56 (0,25; 1,27) p=0,166	-	-
Aminotransferaza alaninowa (>3-krotne przekroczenie górnej granicy prawidłowego zakresu)	212	9369	2,3	228	9341	2,4	0,42	0,93 (0,77; 1,12) p=0,422	-	-
Aminotransferaza asparaginianowa (>3-krotne przekroczenie górnej granicy prawidłowego zakresu)	160	9367	1,7	166	9338	1,8	0,72	0,96 (0,77; 1,19) p=0,716	-	-
Całkowita bilirubina (>2-krotne przekroczenie górnej granicy prawidłowego zakresu)	61	9368	0,7	78	9341	0,8	0,14	0,78 (0,56; 1,09) p=0,144	-	-
Kinaza kreatyniny (>10-krotne przekroczenie górnej granicy prawidłowego zakresu)	46	9369	0,5	48	9338	0,5	0,82	0,96 (0,64; 1,43) p=0,824	-	-
Przeciwciała przeciwko alirokumabowi (ang. antidrug antibodies)	67	9091	0,7	32	9097	0,4	0,0004	2,10 (1,38; 3,19) p=0,001	0,39 (0,17; 0,60) p<0,001	260 (167; 583)
Przeciwciała neutralizujące alirokumab (ang. neutralizing antidrug antibodies)	43	9091	0,5	6	9097	<0,1	<0,0001	7,17 (3,05; 16,84) p<0,001	0,41 (0,26; 0,56) p<0,001	246 (179; 390)

Wyniki dla subpopulacji pacjentów badania ODYSSEY OUTCOMES

Analiza bezpieczeństwa terapii alirokumabem w podgrupach wyodrębnionych w zależności od obciążenia chorobą miażdżycową tętnic została przeprowadzona na podstawie wyników badania ODYSSEY OUTCOMES przedstawionych w publikacji Jukema 2019a.

Ponadto przedstawiono nieopublikowane wyniki z badania ODYSSEY OUTCOMES przekazane przez zleceniodawcę, dotyczące bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów z wyjściowym LDL-C ≥ 100 mg/dl oraz z zawałem serca w wywiadzie.

Wyniki badania wskazują na brak różnic IS dla większości ocenianych punktów końcowych w podziale na subpopulacje.

Wyniki IS odnotowano w przypadku:

- W subpopulacji pacjentów z chorobą miażdżycową tętnic wieńcowych i chorobą tętnic obwodowych oraz naczyń mózgowych w grupie stosujących alirokumab zaobserwowano znamienne większą liczbę przypadków zaostrzenia lub powikłań cukrzycy w porównaniu do grupy placebo (RR=5,16; 95%CI: 1,22; 21,72; p=0,03).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił wyniki badania ODYSSEY APPRISE opublikowane w formie plakatu konferencyjnego zaprezentowanym na kongresie ACC 2020

Badanie to było otwartym badaniem fazy 3b, zaprojektowanym by oszacować skuteczność i bezpieczeństwo alirokumabu w warunkach codziennej praktyki lekarskiej u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz ciężką hipercholesterolemią nieadekwatnie kontrolowaną przy pomocy maksymalnych tolerowanych dawek statyn (i ezetymibu – u 59,3% pacjentów). Badanie wykazało, że terapia trójlekowa (statyna + ezetymib + alirokumab) pozwala na osiągnięcie celu terapeutycznego u wysokiego odsetka pacjentów (85,2% u pacjentów non-FH przy celu zdefiniowanym jako poziom LDL-C poniżej 2,6 mmol/L).

Wnioskodawca przedstawił także wyniki prezentacji Ulf Landmesser et al., również zaprezentowanej na kongresie ACC 2020. Autorzy użyli dostępnych danych z badania ODYSSEY OUTCOMES by oszacować jaki odsetek pacjentów osiągnął nowe cele terapeutyczne (wyznaczone wytycznymi ESC 2019) podczas leczenia alirokumabem, a jaki osiągnąłby podczas leczenia ezetymibem.

Spośród leczonych alirokumabem w badaniu Odyssey Outcomes 94,6% chorych osiągnęło LDL-C $<1,4$ mmol/L podczas co najmniej jednego pomiaru, w porównaniu do 17,3% w ramieniu placebo.

Spośród pacjentów z co najmniej dwoma zawałami serca (indeksowym i uprzednim, w wywiadzie), 84% leczonych alirokumabem osiągnęło cel terapeutyczny LDL-C $<1,0$ mmol/L w porównaniu do 3,7% z grupy placebo.

Spośród pacjentów nie leczonych uprzednio ezetymibem, przy założeniu 18%-towej redukcji LDL-C po dodaniu ezetymibu do statyny, 10% pacjentów osiągnęłoby cel terapeutyczny LDL-C $<1,4$ mmol/L, a żaden nie osiągnąłby celu $<1,0$ mmol/L.

W ramach uzupełnień minimalnych Wnioskodawca przedstawił również dane z rzeczywistej praktyki klinicznej stosowania inhibitorów PCSK9 w redukcji poziomu LDL i lipoprotein (a) pochodzące z publikacji Kaufman 2019. Populację w badaniu stanowiło 271 pacjentów zarówno z hipercholesterolemią rodzinną jak i ASCVD, średni wiek pacjenta to 61 lat, zaś wyjściowy poziom LDL wynosił 141 mg/dl (N=262). Z analizy w zakresie zmiany poziomu LDL wykluczono pacjentów, którzy w trakcie leczenia zmieniali leki z grupy inhibitorów PCSK9. Dostępne dane wskazują, że zarówno alirokumab jak i ewolokumab obniżały poziom LDL. Należy jednak wskazać, że ze względu na obserwacyjny charakter badania jego wyniki należy traktować z ostrożnością.

Tabela 17. Dane dot. obniżenia poziomu LDL-C (badanie Kaufman 2019)

	% zmiana po 3 podaniu	% zmiana po 6 miesiącach	% zmiana po roku
Zmiana poziomu LDL-C po zastosowaniu inhibitorów PCSK9			
Alirocumab 75 mg			
Mediana (IQR)	-52% (-39, -62)	-59% (-47, -72)	-56% (-46, -68)
Alirocumab 150 mg			
Mediana (IQR)	-49% (-46 -57)	-55% (-40, -70)	-53% (-44, -68)
Evolocumab 140 mg			
Mediana (IQR)	-65% (-45, -71)	-64% (-49, -78)	-60% (-48, -75)
Ogółem			
Mediana (IQR)	-57% (-45, -71)	-61% (-48, -75)	-60% (-48, -75)

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

Informacje dot. bezpieczeństwa na podstawie ChPL Praluent

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje alergiczne

W badaniach klinicznych opisywano występowanie ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym świądu, a także rzadkich i niekiedy ciężkich reakcji alergicznych, takich jak nadwrażliwość, wyprysk pieniązkowaty, pokrzywka i alergiczne zapalenie naczyń. W razie wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych ciężkich reakcji alergicznych, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Praluent i rozpocząć właściwe leczenie objawowe.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach klinicznych wzięła udział jedynie ograniczona liczba pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (zdefiniowanymi jako wskaźnik eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Produkt leczniczy Praluent należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C wg skali Childa-Pugh'a). Produkt leczniczy Praluent należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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.

Jedynym działaniem niepożądanym zidentyfikowanym w badaniu ODYSSEY OUTCOMES (długoterminowe badanie oceniające wpływ na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych) była reakcja w miejscu wstrzyknięcia.

Profil bezpieczeństwa w badaniu ODYSSEY OUTCOMES był zgodny z ogólnym profilem bezpieczeństwa opisanym w kontrolowanych badaniach klinicznych 3 fazy.

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

Do zdarzeń niepożądanych raportowanych często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych (w tym przede wszystkim ból w części ustnej gardła, katar, kichanie), świąd, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (tym rumień lub zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, ból i (lub) tkliwość)

Komunikaty dot. bezpieczeństwa

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej URPLW MiPB (www.urpl.gov.pl) nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Praluent.

Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej EMA odnaleziono informację, że do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić nie częściej niż u 10% pacjentów, związanych ze stosowaniem preparatu Praluent® należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia takie jak ból i zaczerwienienie, które są najczęstszą przyczyną przerwania leczenia oraz zapalenie górnych dróg oddechowych i świąd.ⁱ

W dokumencie EPAR (2020r) dla preparatu Praluent® odnaleziono informacje o zidentyfikowanym ryzyku wystąpienia ogólnej reakcji alergicznej i nadwrażliwości po podaniu leku. Ponadto określono potencjalne ryzyko dotyczące wystąpienia niewyraźnego widzenia związanego z zaćmą oraz zaburzeń poznawczych.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/praluent-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (dostęp 1.07.2020)

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie internetowej FDA odnaleziono przekierowanie do serwisu dailymed, gdzie przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu Praluent:

Stosowanie preparatu Praluent® nie jest wskazane u pacjentów, którzy w przeszłości doświadczyli poważnej nadwrażliwości na ten preparat. Podczas stosowania preparatu Praluent raportowano reakcje nadwrażliwości (np. świąd, wysypka, pokrzywka), w tym niektóre ciężkie zdarzenia (np. zapalenie naczyń oraz reakcje nadwrażliwości wymagające hospitalizacji).

Zdarzenia niepożądane, które występują u więcej niż 2% pacjentów to:

- zapalenie górnych dróg oddechowych,
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia,
- grypa,
- zakażenie dróg moczowych,
- biegunka,
- zapalenie oskrzeli,
- bóle i skurcze mięśni,
- zapalenie zatok,
- kaszel,
- ból w klatce piersiowej nie związany ze schorzeniami kardiologicznymi oraz
- ból mięśniowo-szkieletowy.

Ponadto w badaniach ` obserwowano reakcje alergiczne oraz nieprawidłowy poziom enzymów wątrobowych. Bezpieczeństwo preparatu Praluent stosowanego u kobiet w ciąży nie jest znane

Źródło: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=446f6b5c-0dd4-44ff-9bc2-c2b41f2806b4> (dostęp 1.07.2020)

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca do przeglądu systematycznego włączył również 5 przeglądów systematycznych dot. skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu. Wnioski z włączonych przeglądów pokrywają się z wnioskami z badania klinicznego.

W ramach analizy klinicznej Wnioskodawca przedstawił 1 randomizowane badanie kliniczne ODYSSEY OUTCOMES, które oceniało skuteczność i bezpieczeństwo alirokumabu u pacjentów z wysokim poziomem LDL oraz po przebytych zawałach serca. Wyniki badania wskazują na wyższą skuteczność alirokumabu ad placebo z zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (MACE) oraz większości drugorzędowych punktów końcowych.

Ważnym aspektem przy ocenie skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu jest również fakt istnienia alternatywnej technologii medycznej, nier refundowanej obecnie ze środków publicznych tj. ewolokumabu (inhibitor PCSK9). Jak wspomniano we wcześniejszej części AWA ewolokumab był oceniany w agencji we wskazaniu zbliżonym do ocenianego i uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji, co zostało uzasadnione wynikami analizy klinicznej.

Zgodnie z wynikami badania FOURIER stosowanie wnioskowanej terapii wiązało się ze statystycznie istotnym niższym ryzykiem wystąpienia punktu końcowego złożonego ze: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV – ang. cardiovascular), wystąpienia zawału serca (MI – ang. myocardial infarction), hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej. Wykazano również niższe ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego oraz udaru. Nie wykazano natomiast różnic istotnych statystycznie w zakresie wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Należy jednak zaznaczyć, że pomimo, że alirokumab i ewolokumab stanowią substancje alternatywne wobec siebie to brak jest analiz, które porównywałyby ze sobą te dwie substancje w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo naczyniowych oraz wysokim poziomem LDL. Dostępne przeglądy systematyczne ograniczają się jedynie do przedstawienia wyników poszczególnych badań w których alirokumab i ewolokumab porównywane są z placebo.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Zgodnie z analizą wnioskodawcy celem analizy była ocena efektywności kosztowej alirokumabu (Praluent) stosowanego

Przedstawiono porównanie alirokumab + ezetymib + statyny w maksymalnych dawkach vs. placebo + ezetymib + statyny w maksymalnych dawkach. Analiza użyteczności kosztów z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta), w dożywotnim horyzoncie czasowym. Schemat przedstawionego modelu Markowa zamieszczono poniżej.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Tabela 18. Zestawienie parametrów modelu ekonomicznego wnioskodawcy, za AE Praluent, s. 60-63

Parametr	Wartość	Źródło
Parametry podstawowe		
Horyzont czasowy	Dożywotni	Założenie autorów modelu
Cykl modelu	[redacted]	
Interwencja	[redacted]	[redacted]
Komparator	[redacted]	
Dyskontowanie	5% koszty	Wytyczne AOTMiT 2016
	3,5% efekty zdrowotne	
Czas trwania terapii	[redacted]	[redacted]
Dawkowanie	150 mg raz na 2 tyg.	Założenie zgodnie z PL
Charakterystyka populacji		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Towarzysząca terapia hipolipemizująca		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Wartość	Źródło
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Ramię alirokumabu	Ramię placebo
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie alirokumabu w miejsce placebo [redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca podaje, że przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, nie przekracza wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]

Analitycy Agencji zgadzają się z wnioskodawcą w kwestii wyboru komparatora i przedstawienia porównania alirokumab + ezetymib + statyny w maksymalnych dawkach vs. placebo + ezetymib + statyny w maksymalnych dawkach. Wnioskodawca nie przedstawił jednak wyników badania RCT dowodzących wyższości schematu alirokumab + ezetymib + statyny w maksymalnych dawkach nad aktualnie refundowanym ezetynib + statyny w maksymalnych dawkach. W zaprezentowanym w ramach analizy klinicznej badaniu RCT ODYSSEY Outcomes jedynie ok. 3% pacjentów przyjmowało ezetynib, a wnioskodawca nie przedstawił wyników dla tej subpopulacji pacjentów. Zachodzą zatem okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Ponieważ jednak alirokumab stanowi terapię dodaną do schematu ezetymib + statyny w maksymalnych dawkach, nie można oszacować ceny, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie byłby wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, tj. cena zrównująca koszt stosowania musiałaby wynosić 0 zł.

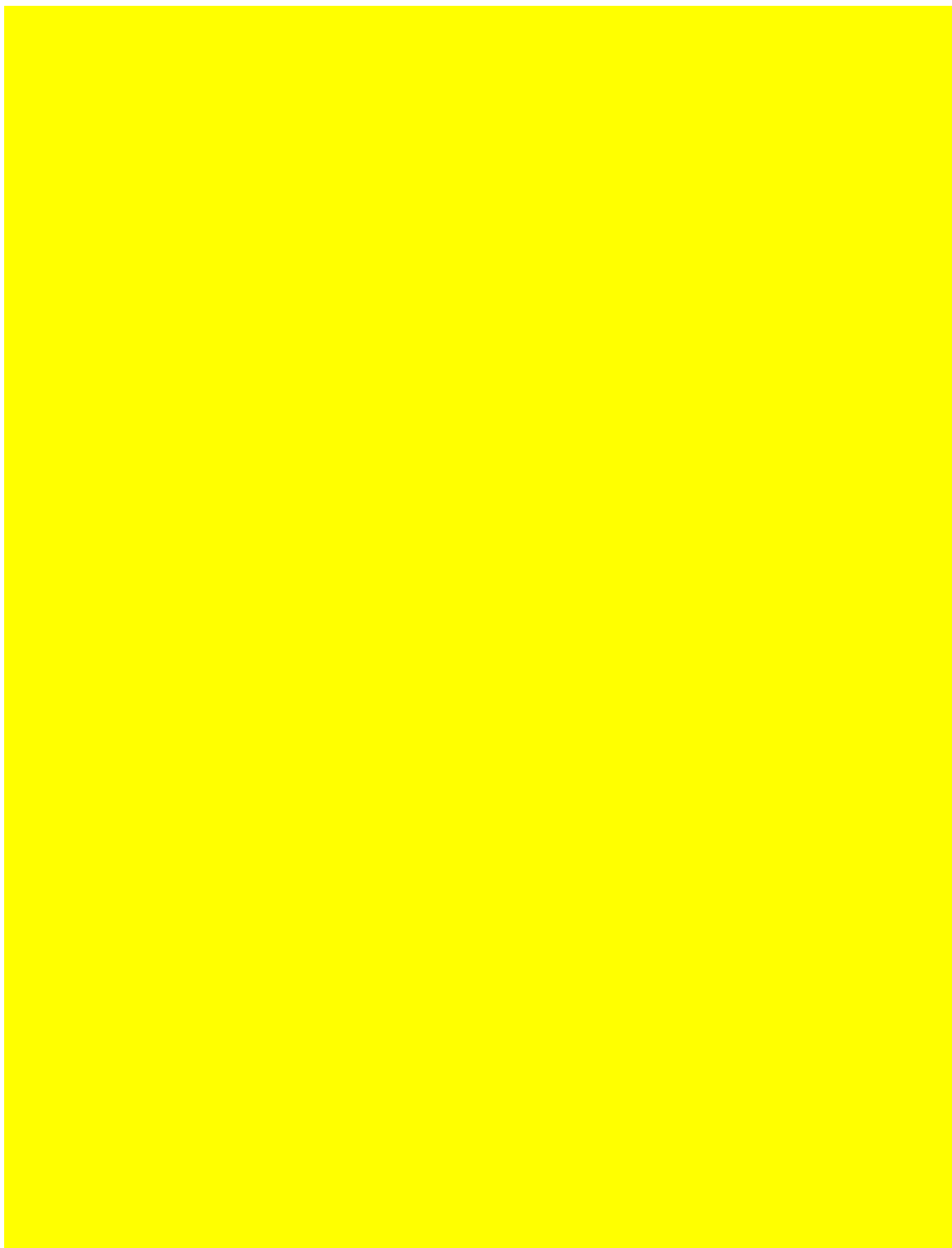
¹ 147 024 zł

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przedstawiono analiza deterministyczną oraz probabilistyczną. W analizie deterministycznej

Analizy wrażliwości prawidłowe, jednak analiza deterministyczna w praktyce sprowadza się do przetestowania wpływu zaledwie kilku parametrów. Mimo formalnej poprawności analiza wydaje się nie wyczerpywać celu deterministycznej analizy wrażliwości. Do zmiany wnioskowania doszło po przyjęciu

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zaprezentowano poniżej, ograniczając się do perspektywy NFZ. Wnioskodawca podaje, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla aktualnego progu



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 20. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono analiza deterministyczną oraz probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, typ modelu oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe.

Należy zwrócić uwagę, że model wnioskodawcy został przygotowany w oparciu o [redacted] przy czym wnioskodawca nie przedstawił wyników dla tej subpopulacji pacjentów. Stanowi to ograniczenie analizy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł badań obserwacyjnych pozwalających na walidację zewnętrzną.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych analiz. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przedstawił wyniki sześciu innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego oraz wyniki tego samego modelu zaprezentowanego NICE w 2015 roku. Szczegółowe wyniki znajdują się na ss. 90-96 AE Praluent. Wnioskodawca zidentyfikował znaczne różnice w założeniach odnalezionych analiz, w tym rozbieżnościach dot. populacji, wyboru interwencji oraz komparatorów. Wyniki analiz nie mogą być bezpośrednio porównane.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, związanego z refundacją preparatu Praluent w leczeniu

Perspektywa

- płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia)
- wspólna (Narodowy Fundusz Zdrowia + pacjent)

Horyzont czasowy

- 2 lata

Kluczowe założenia

W analizie rozważano dwa scenariusze:

- w ramach scenariusza istniejącego założono brak finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Praluent (alirokumab) w ocenianym programie lekowym,
- w ramach scenariusza nowego założono finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Praluent (alirokumab) w ocenianym programie lekowym

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (min-max)		

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Praluent wiązać się będzie dla płatnika publicznego:

Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – analiza podstawowa [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku Praluent®	■	■	■	■
Koszty leków (bez leku Praluent®)	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty programu lekowego	■	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty sumaryczne	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku Praluent®	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty leków (bez leku Praluent®)	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty programu lekowego	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty sumaryczne	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku Praluent®	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty leków (bez leku Praluent®)	■	■	■	■
Koszty programu lekowego	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty sumaryczne	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

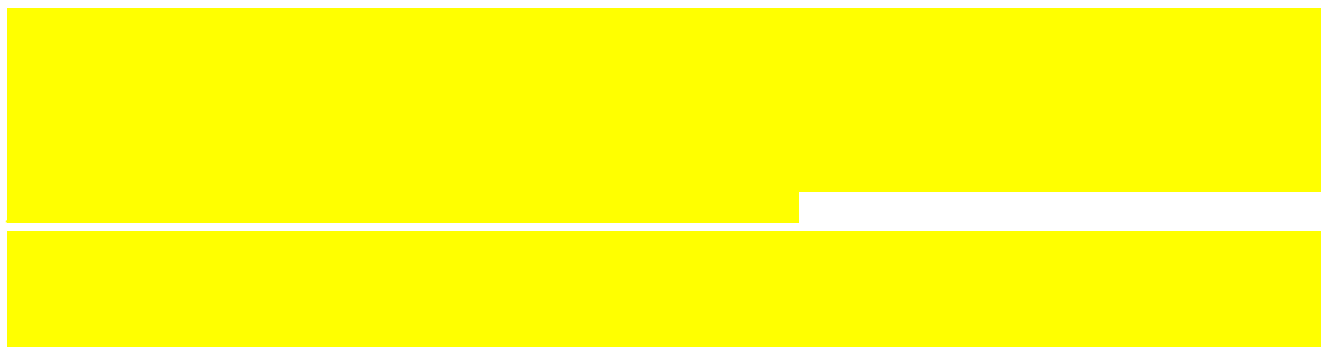
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz pod tabelą.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT. Wybrany przez wnioskodawcę horyzont jest zgodny z czasem obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji niniejszej AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Warianty przeprowadzonych przez wnioskodawcę jednokierunkowych analiz wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale 6.3.2. Wyniki analizy wrażliwości niniejszej AWA.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:



[Redacted content]

Komentarz analityka

[Redacted content]

Z uwagi na opisane wyżej znaczne ograniczenia i uproszczenia modelu wynik wpływu na budżet NFZ należy traktować z daleko posuniętą ostrożnością.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

[Redacted content]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych. Należy jednak zwrócić uwagę na szereg ograniczeń i uproszczeń opisanych w rozdziale 6.3.1 *Ocena modelu wnioskodawcy*. Wynik wpływu na budżet NFZ należy traktować z daleko posuniętą ostrożnością.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku wiązać się będzie ze [Redacted] wydatków płatnika publicznego (w wariantcie bez uwzględnienia RSS: [Redacted])

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie populacji docelowej, która stosować będzie lek po objęciu go refundacją, wynikające z zaproponowanego podziału rynku. Z uwagi na szereg ograniczeń i uproszczeń wynik wpływu na budżet NFZ należy traktować z daleko posuniętą ostrożnością.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet związanych z refundacją leku Praluent (alirokumab).



Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy racjonalizacyjnej, z uwzględnieniem RSS [mln zł]

Rok	I rok refundacji	II rok refundacji	Łącznie
Scenariusz podstawowy BIA			
Inkrementalne koszty całkowite [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Oszczędności wynikające z redukcji rocznych kosztów refundacji [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz minimalny BIA			
Inkrementalne koszty całkowite [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Oszczędności wynikające z redukcji rocznych kosztów refundacji [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz maksymalny BIA			
Inkrementalne koszty całkowite [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Oszczędności wynikające z redukcji rocznych kosztów refundacji [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W poniższej tabeli zestawiono ze sobą kryteria kwalifikacji do PL zaproponowane przez wnioskodawcę, z kryteriami wskazanymi we wniosku refundacyjnym dla preparatu Repatha. Mając na uwadze, że populacje docelowe dla obu substancji są zbliżone, wydaje się zasadne ujednoczenie poniższych zapisów i stworzenie wspólnego programu lekowego dla obu substancji.

Tabela 25. Porównanie zapisów programów lekowych

<p>Repatha (eweolokumab) „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej”</p>	<p>Praluent (alirokumab) „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego”</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

Tabela 26. Uwagi ekspertów do zapisów programu lekowego

Część programu	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Błaszczak Konsultant Wojewódzki w dz. kardiologii	prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dz. kardiologii	prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek Konsultant Wojewódzki w dz. kardiologii oraz farmakologii klinicznej
Kryteria kwalifikacji	W proponowanym programie (w załączniku) będą pominięci pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną – przy współwystępowaniu nietolerancji statyn	<p>Chory bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego zgodnie z definicją ESC 2019:</p> <p>1/ rozpoznana (klinicznie lub jednoznacznie w badaniach obrazowych) choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD), co obejmuje przebyte ACS (MI lub niestabilna dławica piersiowa), stabilną dławicę piersiową, rewaskularyzację wieńcową (PCI, CABG i inne procedury rewaskularyzacji tętnic), udar mózgu i TIA oraz chorobę tętnic obwodowych;</p> <p>Albo</p> <p>2/ FH współistniejąca z ASCVD lub z innym głównym czynnikiem ryzyka;</p> <p>Dodatkowym kryterium jest stężenie LDL-C ≥ 55 mg/dl (1,4 mmol/l) przy zastosowaniu statynu w maksymalnej dawce w połączeniu z ezety nibem</p>	
Badania przy kwalifikacji do leczenia	-	Stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-C, HDL-C, nie-HDL-C, triglicerydów, stężenie kreatyniny (eGFR); AspAT, AlAt, GGTP, bilirubina, INR, glikemia, ciśnienie tętnicze, test ciążowy u kobiet.	Brak uwag
Monitorowanie skuteczności leczenia	-	Po 6 tygodniach, a następnie co 3 miesiące kontrola. Stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-C, HDL-C, nie-HDL-C, triglicerydów, stężenie kreatyniny (eGFR); AspAT, AlAt, GGTP, bilirubina, INR, glikemia, ciśnienie tętnicze	
Specjalne ostrzeżenia i środki dotyczące stosowania leku	-	W przypadku wystąpienia reakcji uczuleniowej należy skontaktować się z lekarzem	
Czas leczenia w programie	-	Bezterminowo	
Kryteria wyłączenia	-	ciężka niewydolność nerek (eGFR < 30ml/min/1,73m ³), ciężka niewydolność wątroby, stwierdzone w wywiadzie ostre objawy ogólnoustrojowej reakcji uczuleniowej na , białko ludzkie podawane pozajelitowo, ciąża, karmienie piersią, kobiety w wieku prokreacyjnym bez pewnych środków antykoncepcyjnych.	

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Praluent (alirokumab) wśród pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (określonych w kryteriach włączenia do wnioskowanego programu lekowego) w prewencji wtórnej, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Australia – <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.07.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: alirocumab oraz Praluent

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 5 dokumentów: 2 rekomendacje pozytywne, 2 dokumenty z odroczeniem rekomendacji i 1 rekomendację negatywną. W przypadku rekomendacji pozytywnych w obu W negatywnej rekomendacji PBAC, wskazano, że wynik ICEJ jest wysoki i obciążony niepewnością. PHARMAC odroczył wydanie rekomendacji ze względu na wątpliwości związane z wysokim kosztem terapii. Rekomendacja SMC została wydana ze względu na brak wniosku podmiotu odpowiedzialnego o objęcie refundacją produktu leczniczego Praluent w ocenianym wskazaniu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Praluent (alirocumab)

Organizacja	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2019	nierodzinna hipercholesterolemia u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i z cukrzycą.	Rekomendacja negatywna PBAC nie rekomenduje refundacji alirokumabu u pacjentów z nierodziną hipercholesterolemią z ostrym zespołem wieńcowym i cukrzycą w oparciu o nieodpowiednio zdefiniowaną populację wysokiego ryzyka oraz wysoki, obciążony niepewnością inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER).
HAS 2019	profilaktyka wtórna po ostrym zespole wieńcowym	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami Komisja wydała pozytywną opinię w sprawie włączenia alirocumabu do wykazu leków refundowanych wyłącznie w połączeniu z zoptymalizowanym leczeniem obniżającym stężenie lipidów u dorosłych pacjentów z niedawno przeżytym ostrym zespołem wieńcowym (prewencja wtórna), u których stężenie lipidów nie może być kontrolowane (LDL-C $\geq 0,7$ g/L) pomimo zoptymalizowanego leczenia obniżającego ich poziom, w tym za pomocą co najmniej jednej statyny przyjmowanej w maksymalnie tolerowanej dawce.
SMC 2018	choroba sercowo-naczyniowa (miażdżycy)	Rekomendacja: brak. Podmiot odpowiedzialny nie złożył wniosku dla produktu leczniczego w tym wskazaniu.
CADTH 2016	Kliniczna choroba miażdżycowa układu sercowo-naczyniowego.	Rekomendacja: pozytywna z ograniczeniami W uzasadnieniu wskazano, że pacjenci muszą spełniać kryteria: <ul style="list-style-type: none"> • Nieosiągnięty cel terapeutyczny dot. obniżenia LDL-C • Pacjenci stosują możliwe najwyższe tolerowane dawki statyn z lub bez ezety nibem. W rekomendacji zalecono także obniżenie ceny leku.
PHARMAC 2019	ostry zespół wieńcowy i cukrzyca	Rekomendacja: brak Komitet PTAC odroczył zatwierdzenie zaleceń subkomitetu dotyczących alirokumabu w oparciu o prawdopodobny wysoki koszt terapii tym lekiem i niepewną opłacalność, a także zalecił przeprowadzenie wstępnej analizy efektywności kosztowej inhibitorów PCSK9, która będzie wsparciem do wydania rekomendacji.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 28. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

■	■	[Redacted]	■
■	■	[Redacted]	■
■	■	[Redacted]	■
■	■	[Redacted]	■
■	■	[Redacted]	■
■	■	[Redacted]	■
■	■	[Redacted]	■
■	■	[Redacted]	■
■	■	[Redacted]	■
■	■	[Redacted]	■
■	■	[Redacted]	■

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

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.03.2020 r., znak PLR.4600.1801.2019.20.JKB (data wpływu do AOTMiT: 30.03.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Praluent, alirocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN 05909991236618

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego”

Problem zdrowotny

Choroba niedokrwienna serca jest szerokim pojęciem, obejmującym wszystkie stany niedokrwienia mięśnia sercowego bez względu na patomechanizm. Choroba wieńcowa obejmuje stany niedokrwienia mięśnia sercowego związane ze zmianami w tętnicach wieńcowych.

Zgodnie z definicją WHO z 1970 r. udar mózgu to nagłe wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, trwających dłużej niż 24 godziny (o ile wcześniej nie doprowadzą do zgonu) i spowodowanych wyłącznie przyczynami naczyniowymi, związanymi z mózgowym przepływem krwi. Definicję tę zmodyfikowano w 2013 r., przyjmując, że udar mózgu należy rozpoznać również w sytuacji, gdy typowe kliniczne objawy udaru trwają krócej niż 24 godz., ale ognisko niedokrwienne udokumentowano jednoznacznie za pomocą badań neuroobrazowych.

Choroba tętnic obwodowych stanowi grupę jednostek chorobowych o różnych objawach i przebiegu, ale wspólnym podłożu związanym z rozwojem miażdżycy.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator wnioskodawca wskazał kontynuację terapii maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem. Wyboru dokonano w oparciu o wytyczne postępowania oraz aktualna praktyka kliniczna w Polsce. Agencja nie zgłasza uwag do wyboru komparatora.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją ODYSSEY OUTCOMES (opisane w 5 publikacjach Schwartz 2018, Steg 2019, Jukema 2019a, Szarek 2019a, White 2019) w którym porównywano alirokumab z placebo, przy czym w obu ramionach badania pacjenci otrzymywali podstawową terapię obniżającą poziom lipidów z wykorzystaniem statyn ± ezetymib.

Dla populacji ogólnej badania *ODYSSEY OUTCOMES*, istotne statystycznie wyniki odnotowano w zakresie: pierwszorzędnego punktu końcowego (występowanie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE)), oraz głównych grugorzędných punktów końcowých.

Skumulowana częstość wystąpienia MACE była istotnie mniejsza w grupie pacjentów leczonych alirokumabem w porównaniu z grupą placebo (HR=0,85; 95% CI: 0,78-0,93; p<0,001).

Stosowanie alirokumabu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia złożonych punktów końcowych, dotyczących:

- jakiegokolwiek zdarzenia związanego z chorobą niedokrwienną serca (HR=0,88; 95% CI: 0,81-0,95, p=0,001);
- poważnego zdarzenia niedokrwiennego serca (HR=0,88; 95% CI:0,80-0,96; p=0,006);
- jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego (HR=0,87; 95% CI: 0,81-0,94; p<0,001);
- zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawału mięśnia sercowego niezakończonym zgonem, udaru niedokrwiennego niezakończonym zgonem (HR=0,86; 95% CI: 0,79-0,93; p<0,001),
- zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR=0,85; 95% CI: 0,73-0,98; nominalne p=0,03).

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu zaobserwowano istotnie rzadziej w grupie przyjmującej alirokumab względem grupy placebo a ryzyko względne (RR) wyniosło odpowiednio 0,98 (95%CI: 0,97; 1,00; p=0,03), 0,94 (95% CI: 0,89; 0,98; p=0,01) oraz 0,81 (95%CI: 0,67; 0,99; p=0,04). Ponadto, w grupie przyjmującej alirokumab zaobserwowano istotnie mniej przypadków powikłań lub pogorszenia stanu związanego z występującą cukrzycą (RR = 0,89; 95%CI: 0,80; 0,99; p=0,03) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo.

W grupie stosującej alirokumab istotnie częściej raportowano przypadki miejscowej reakcji na wstrzyknięcie (RR = 1,77; 95%CI: 1,50; 2,10; p<0,0001) względem pacjentów z grupy placebo. Ryzyko względne wystąpienia przeciwciał przeciwko alirokumabowi (ang. antidrug anti-bodies) i przeciwciał neutralizujących alirokumab (ang. neutralizing antidrug antibodies) występowało znacznie statystycznie częściej wśród pacjentów przyjmujących alirokumab względem pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio RR=2,10; 95%CI: 1,38; 3,19; p=0,0006; RR=7,17; 95%CI: 3,05; 16,84; p<0,0001). Ponadto nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu pozostałych ocenianych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przedstawiono porównanie alirokumab + ezetymib + statyny w maksymalnych dawkach vs. placebo + ezetymib + statyny w maksymalnych dawkach. Analiza użyteczności kosztów z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta), w dożywnym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie alirokumabu w miejsce placebo

Wnioskodawca podaje, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla aktualnego progu

Wnioskodawca podaje, że przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, nie przekracza wysokości progu², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

Analitycy Agencji zgadzają się z wnioskodawcą w kwestii wyboru komparatora i przedstawienia porównania alirokumab + ezetymib + statyny w maksymalnych dawkach vs. placebo + ezetymib + statyny w maksymalnych dawkach. Wnioskodawca nie przedstawił jednak wyników badania RCT dowodzących wyższości schematu alirokumab + ezetymib + statyny w maksymalnych dawkach nad aktualnie refundowanym ezetymib + statyny w maksymalnych dawkach. W zaprezentowanym w ramach analizy klinicznej badaniu RCT ODYSSEY Outcomes jedynie ok. 3% pacjentów przyjmowało ezetymib, a wnioskodawca nie przedstawił wyników dla tej subpopulacji pacjentów. Zachodzą zatem okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Ponieważ jednak alirokumab stanowi terapię dodaną do schematu ezetymib + statyny w maksymalnych dawkach, nie można oszacować ceny, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie byłby wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, tj. cena zrównująca koszt stosowania musiałaby wynosić 0 zł.

Należy zwrócić uwagę, że model wnioskodawcy został przygotowany w oparciu o

przy czym wnioskodawca nie przedstawił wyników dla tej subpopulacji pacjentów. Stanowi to ograniczenie analizy.

² 147 024 zł

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku wiązać się będzie ze wzrostem rocznych wydatków płatnika publicznego (w wariantcie bez uwzględnienia RSS: [REDACTED])

Uwagi do zapisów programu lekowego

Sugeruje się stworzenie jednego programu lekowego dla leków z grupy PCSK9i oraz ujednoczenie zapisów wspólnego programu lekowego.

Eksperti kliniczni zgłosili uwagi dot. m.in. kryteriów kwalifikacji do leczenia w programie lekowym, monitorowania leczenia, czasu terapii oraz kryteriów wykluczenia z programu.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 5 dokumentów: 2 rekomendacje pozytywne, 2 dokumenty z odroczeniem rekomendacji i 1 rekomendację negatywną. W przypadku rekomendacji pozytywnych w obu W negatywnej rekomendacji PBAC, wskazano, że wynik ICEJ jest wysoki i obarczony niepewnością. PHARMAC odroczył wydanie rekomendacji ze względu na wątpliwości związane z wysokim kosztem terapii. Rekomendacja SMC została wydana ze względu na brak wniosku podmiotu odpowiedzialnego o objęcie refundacją produktu leczniczego Praluent w ocenianym wskazaniu.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, za wyjątkiem braku oszacowań wynikających z art. 13 ustawy o refundacji (patrz 5.2.2 *Wyniki analizy progowej*).

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie zidentyfikowano niezgodności analiz względem Wytycznych HTA.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- ODYSSEY OUTCOMES** Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Aliro-cumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379(22):2097-2107.
 Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes: An Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2019 May 23.
 Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(9):1167–1176.
 Szarek M, White HD, Schwartz GG, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, Chiang CE, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Kimura T, Kiss RG, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Roe MT, Tricoci P, Xavier D, Zeiher AM, Steg PG; ODYSSEY OUTCO-MES Committees and Investigators. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Feb 5;73(4):387-396.
 White HD, Steg PG, Szarek M, et al. Effects of alirocumab on types of myocardial infarction: in-sights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J.* 2019;40(33):2801–2809.
- ODYSSEY APPRISAL** Daniel Gaudet, et al., Efficacy and safety of alirocumab in a real life setting in patients with or without familial hypercholesterolemia: the ODYSSEY APPRISE study, Poster Presentation at the American College of Cardiology, March 28 30, 2020. Poster number: 1263 104

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AACE/ACE 2017** Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DSH, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Wyne K, Smith D, Brinton EA, Fazio S, Davidson M. (2017) American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology: Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease, 2017 Apr; 23(Suppl 2):1-87
- AHA/ACC 2018** Grundy SM., et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/AphA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018, 73, 24, e285-e350.
- AHA/ASA 2018** Powers WJ, , i in. (2018) Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke [<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STR.0000000000000158>]
- AAEA/ACE 2019** Garber AJ., et al. Consensus Statement By The American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2019 Executive Summary. *Endocrine Practice*, 2019, 25, 1. 69-204.
- CCS 2016** Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, i in. (2016) Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult, *Canadian Journal of Cardiology* 32 (2016): 1263-1282
- CCWG 2016** Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, Gupta M, Hegele RA, Ng D, Pearson GJ, Pope J, Tashakkor AY, Diagnosis, Prevention and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016), *Canadian Journal of Cardiology* (2016).
- ESC/EAS 2019** Mach F et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2019;00:1-78.
- ECS 2019** Knuuti J et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019;00:1-71.
- NICE 2016** NICE (2016) Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia
- NLA 2015** Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, McKenney JM, Grundy SM, Gill EA, Wild RA, Wilson DP, Brown WV. (2015) National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-full report. *J Clin Lipidol* 9(2):129–169
 Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE i in.. (2015) National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol.* 2015 Nov-Dec;9(6 Suppl):S1-122
- NLA 2017** Saseen JJ, Brown AS, Gotto AM, Ross JL, Underberg JA (2017) Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association, *J Clin Lipidol.* 2017 Jul - Aug;11(4):880-890
- PTK SFSN 2018** Szymański F., Barylski M., Cybulska B., Woźankowska-Kapłon B., i in. (2018) Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce — III Deklaracja Sopocka. Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń* 2018, tom 15, nr 4, 199–210
- PTL/KLRwP/PTK 2016** Banach M. Jankowski P. wsp. Wytuczne PTL/KLRwP/PTK dotyczące postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016. *Kardiologia Polska* 2016; 74, supl. VIII: S127–S168
- PTK 2016** Cybulska B, Gaciong Z, Hoffman P, Jankowski P. (2016) Ciężka hipercholesterolemia — kiedy stosować inhibitory proproteinowej konwertazy subtilizyny/kexiny 9 (inhibitory PCSK9)? Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska* 74(4):394–3978

Rekomendacje finansowe

CADTH 2016	Cadth Common Drug Review, CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final), Alirocumab (Praluent – Sanofi-aventis Canada Inc.) , CADTH Drug Reimbursement Recommendation, Version: 1.0, Publication Date: June 2016
HAS 2019	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/praluent_summary_ct17509.pdf [dostęp 09.07.2020]
SMC 2018	Scottish Medicines Consortium. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/alirocumab-praluent-nonsubmission-smc2201/ [dostęp: 09.07.2020]
PBAC 2019	Public Summary Document. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/alirocumab-psd-march-2019.pdf [dostęp: 09.07.2020]
PHARMAC 2019	PHARMAC, Nowa Zelandia. https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-Cardiovascular-Subcommittee-Minutes-2019-05.pdf https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2019-08.pdf [dostęp: 09.07.2020]

Pozostałe publikacje

AWA Repatha	Analiza weryfikacyjna OT.4331.57.2019 Wniosek o objęcie refundacją leku Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego: "Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej" data ukończenia: 5.12.2019 r.
ChPL Praluent	Charakterystyka Produktu Leczniczego Praluent (EMA, dostęp dnia: 7.07.2020 r.)
Dyrbus 2018	Dyrbus K et al., Evaluation of dyslipidaemia and the impact of hypolipidemic therapy on prognosis in high and very high risk patients through the Hyperlipidaemia Therapy in tERtiary Cardiological cEnTer (TERCET) Registry, https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.12.015
Dyrbus 2019	Dyrbus K et al., Characteristics of Lipid Profile and Effectiveness of Management of Dyslipidaemia In Patients With Acute Coronary Syndromes – Data from the TERCET Registry with 19,287 patients, https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.12.002
Kaufman 2019	Kaufman M i.in Application of PCSK9 Inhibitors in Practice Part 2: The Patient Experience http://ahajournals.org by on January 7, 2019
Narodowa Baza Danych Zawałów Serca AMI-PL	Chlebus K et al., Raport, Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce, Ocena na podstawie Narodowej Bazy Danych Zawałów Serca AMI-PL 2009-2012, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny Śląski Uniwersytet Medyczny Gdański Uniwersytet Medyczny Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Zabrze, Gdańsk 2014
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 112/2019 z dnia 19 grunia 2019r.	Rekomendacja nr 112/2019 z dnia 19 grudnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego: "Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej"
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2019 z dnia 16.12.2015 r.	1Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku w sprawie oceny leku Repatha (evolocumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej”