



Rekomendacja nr 46/2020

z dnia 7 sierpnia 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:

Praluent (alirokumab)

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

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego **pod warunkiem** pogłębienia proponowanego instrumentu, który zwiększy prawdopodobieństwo uzyskania efektywności-kosztowej alirokumabu .

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Praluent (alirokumab), we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach analizy skuteczności klinicznej alirokumabu (jako terapii dodanej do leczenia statynami i ezetynibem) przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem placebo oparte o randomizowane badanie ODDYSEY OUTCOMES. Wyniki badania wskazują na skuteczność alirokumabu w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, którym było występowanie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz drugorzędowych punktów końcowych (jakiegokolwiek zdarzenie związane z chorobą niedokrwienną serca, poważne zdarzenia niedokrwienne serca, jakiegokolwiek zdarzenie sercowo-naczyniowe, zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niedokrwienny niezakończony zgonem, wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny).

Mimo wykazanej w badaniu skuteczności terapii należy mieć na uwadze ograniczenia analizy klinicznej, z których najważniejsze dotyczą rozbieżności w populacji włączonej do badania a populacją docelową opisaną kryteriami kwalifikacji do programu lekowego, szczególnie w zakresie wcześniejszego leczenia. W programie lekowym jako kryterium kwalifikacji wskazano wcześniejsze stosowanie terapii statyny+ezetymib. W badaniu natomiast schemat ten stosowało 3% pacjentów, przy czym nie wyszczególniono wyników dla tej grupy pacjentów.



Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania wnioskowanej technologii z placebo wskazują, że wnioskowany lek [REDAKTOWANE]. Niemniej w celu zwiększenia prawdopodobieństwa opłacalności propozycję RSS należałoby pogłębić.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, kształtujące się na poziomie [REDAKTOWANE]. Należy jednak zaznaczyć, że analiza wpływu na budżet charakteryzuje się znaczącymi ograniczeniami, które wpływają na jej wiarygodność i sugerują, że rzeczywiste wydatki płatnika publicznego mogą być wyższe. Zasadne jest zatem pogłębienie RSS, który w pełni zabezpieczy budżet płatnika publicznego przed nadmiernym obciążeniem.

Warto także dodać, że w 2019 r. w Agencji oceniany był drugi lek z grupy inhibitorów PCSK9 (ewolokumab) w zbliżonym do wnioskowanego wskazaniu. Obie terapie są zalecane przez wytyczne. Zasadne jest zatem utworzenie wspólnego programu lekowego dla obu substancji, jak również finansowanie leków w ramach wspólnej grupy limitowej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Praluent, alirocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN 05909991236618, cena zbytu netto [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego” w ramach istniejącej grupy limitowej (1181.0 Alirocumab). Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia

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.

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 heterozygotyczna może dotyczyć ponad 80 tys. osób.

Zawał mięśnia sercowego, wielonaczyniowa choroba wieńcowa

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.

Roczna śmiertelność w zróżnicowanej populacji chorych ze stabilną dławicą piersiową wynosi 1,2-3,8%. 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%). 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%.

Udar niedokrwienny

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.

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.

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 niedokrwiennego ryzyko ponownego udaru sięga 10-12% w 1. roku i 5-8% w każdym następnym roku po udarze.

Choroba tętnic obwodowych

Choroba tętnic obwodowych (PAD - ang. *peripheral artery disease*) stanowi grupę jednostek chorobowych o różnych objawach i przebiegu, ale wspólnym podłożu związanym z rozwojem miażdżycy.

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.

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 chorobą tętnic kończyn dolnych (LEAD - ang. *lower extremity artery disease*), nawet po uwzględnieniu wpływu konwencjonalnych czynników ryzyka. Wskaźnik kostkowo-ramienny (ABI - ang. *ankle-brachial index*) $\leq 0,90$ wiąże się z ponad 2-krotnym wzrostem 10-letniej częstości występowania incydentów wieńcowych, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności ogólnej.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w ocenianym wskazaniu zaleca się stosowanie maksymalnych tolerowanych dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem lub zastosowanie inhibitora PCSK9 (alirokumab lub ewolokumab).

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. Zdrow. poz. 88), obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu hipercholesterolemii w Polsce są:

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

Wnioskodawca jako komparator wskazał kontynuację terapii maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem. Wybór komparatora należy uznać za zasadny i zgodny z aktualną sytuacją refundacyjną. Niemniej jednak mając na uwadze wytyczne kliniczne, odpowiednim komparatorem dla alirokumabu jest także 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.

Opis wnioskowanego świadczenia

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).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Praluent jest wskazany do stosowania:

- u dorosłych z: hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub z dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety:
 - w skojarzeniu ze statyną lub ze statyną stosowaną razem z innymi lekami hipolipemizującymi, u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowych wartości stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) po zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny, lub
 - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane;
- u dorosłych z rozpoznąną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, poprzez obniżenie stężenia LDL-C, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka:
 - 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.

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Praluent (alirokumab) [redacted] Wskazanie opisane w ramach proponowanego programu lekowego, zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

Analizę kliniczną oparto o 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 w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem. Liczba pacjentów w badaniu wynosiła 18 924 osób, zaś mediana okresu obserwacji 2,8 roku (IQR 2,3-3,4).

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono na niskie we wszystkich domenach.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- RR (ang. relative risk, risk ratio) - ryzyko względne,
- RD (ang. risk difference) - bezwzględna różnica ryzyka,
- HR (ang. hazard ratio) – hazard względny,
- NNT (ang. number needed to treat) - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego.

Skuteczność

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

Różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii względem placebo odnotowano w zakresie (podano wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego i drugorzędowych punktów końcowych):

- niższej częstości wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE): HR=0,85; 95% CI: 0,78-0,93, RD=-1,57 (95% CI -2,44; -0,71), NNT=64 (95% CI 41; 141);
- niższego ryzyka wystąpienia złożonych punktów końcowych, dotyczących:
 - niższego o 12% ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia związanego z chorobą niedokrwinną serca (HR=0,88; 95% CI: 0,81-0,95);
 - niższego o 12% ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia niedokrwinnego serca (HR=0,88; 95% CI:0,80-0,96; p=0,006);
 - niższego o 13% ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego (HR=0,87; 95% CI: 0,81-0,94);
 - niższego o 14% ryzyka wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru niedokrwinnego niezakończony zgonem (HR=0,86; 95% CI: 0,79-0,93),
 - niższego o 15% ryzyka wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR=0,85; 95% CI: 0,73-0,98).

Bezpieczeństwo

W badaniu 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), 0,94 (95% CI: 0,89; 0,98;) oraz 0,81 (95%CI: 0,67; 0,99;). 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;) 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;) względem pacjentów z grupy placebo. Ryzyko względne wystąpienia przeciwciał przeciwko alirokumabowi (ang. antidrug anti-bodies) i przeciwciał neutralizujących alirokumab (ang. neutralizing antidrug antibodies) występowało znamienne 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.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Według ChPL Praluent 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 lub tkliwość)

Odnaleziono również komunikaty dot. bezpieczeństwa ocenianego leku:

- 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.
- 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.

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy Wnioskodawca przedstawił dodatkowo wyniki badania ODYSSEY APPRISE oraz badanie Kaufman 2019.

Badanie ODYSSEY APPRISE 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).

W badaniu Kaufman 2019 przedstawiono dane z rzeczywistej praktyki klinicznej stosowania inhibitorów PCSK9 w redukcji poziomu LDL i lipoprotein(a). 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 wykluczano 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.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty wymienione poniżej:

- Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji pacjentów ściśle odpowiadającej kryteriom włączenia do programu lekowego. Włączone badanie ODYSSEY OUTCOMES, dotyczyło szerszej populacji niż kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Poniżej wskazano rozbieżności pomiędzy zapisami programu lekowego a badaniem:

- do badania ODYSSEY OUTCOMES kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 40 lat a średnia wieku zakwalifikowanych pacjentów wyniosła około 59 lat.

- w badaniu ODYSSEY OUTCOMES większość pacjentów (ok. 89%) stosowało 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%. Kryterium włączenia do programu lekowego obejmuje natomiast pacjentów po wcześniejszym leczeniu statynami+ezetymibem. Nie przedstawiono wyników dla wskazanej subpopulacji pacjentów, co ogranicza możliwości wnioskowania w zakresie i bezpieczeństwa terapii alirokumabem w tej grupie pacjentów;

- W badaniu ODYSSEY OUTCOMES nie oceniano wpływu leczenia alirokumabem na jakość życia pacjentów.
- Badanie ODYSSEY APPRISE dostępne jest jedynie w formie abstraktu konferencyjnego.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Oszacowany próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).

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

Ocenę efektywności kosztowej alirokumab + ezetymib + statyny w maksymalnych dawkach vs przeprowadzono względem placebo + ezetymib + statyny, z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności w dożywotnim (maksymalnie do 99. r.ż.) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (pacjent+płatnik, perspektywa zbliżona do NFZ). W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono koszty leków oraz inne koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty wymienione poniżej:

[Redacted text block]

- 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 refundowany inhibitory PCSK9, tj. produkty lecznicze Praluent (alirokumab) i Repatha (ewolokumab).

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych oszacowano koszt 28 dniowej terapii inhibitorami PCSK9, uwzględniając włączenie obu substancji do wspólnej grupy limitowej.

Koszt 28-dniowej terapii jednego pacjenta alirokumabem (dwa podania po 150 mg) wynosi [Redacted]
[Redacted], zaś ewolokumabem (dwa podania po 140 mg) wynosi [Redacted]
[Redacted]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 754 z późn. zm.)

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

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.

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata, z perspektywy NFZ. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie wnioskowaną technologię po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi [redacted]. W analizie uwzględniono kosztów takie same, jak w analizie ekonomicznej.

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

[redacted]

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

[redacted]

- [redacted]

Ograniczenia analizy

[redacted]



Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na ograniczenia analizy wpływu na budżet, które wskazują, że wnioskowana populacja może być większa niż przedstawiona w ramach analizy, należy rozważyć wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczałby maksymalne wydatki płatnika.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Mając na uwadze, fakt, że w 2019 r. w Agencji oceniany był ewolokumab w zbliżonym do wnioskowanego wskazaniu, wydaje się zasadne ujednoczenie zapisów proponowanych programów lekowych i stworzenie wspólnego programu lekowego dla obu substancji.

Dodatkowo eksperci kliniczni wskazali uwagi do poszczególnych części programu lekowego:

- Kryteria kwalifikacji:
 - „W proponowanym programie (w załączniku) będą pominięci pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną – przy współwystępowaniu nietolerancji statyn”
 - „Chory bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego zgodnie z definicją ESC 2019:
1/ rozpoznana (klinicznie lub jednoznacznie w badaniach obrazowych) choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD), co obejmuje przebyty 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;
Albo
2/ FH współistniejąca z ASCVD lub z innym głównym czynnikiem ryzyka;
Dodatkowym kryterium jest stężenie LDL-C ≥ 55 mg/dl (1,4 mmol/l) przy zastosowaniu statyny w maksymalnej dawce w połączeniu z ezetymibem”
- Badania przy kwalifikacji do leczenia: „Stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-C, HDL-C, nie-HDL-C, trójglicerydów, stężenie kreatyniny (eGFR); AspAT, AlAt, GGTP, bilirubina, INR, glikemia, ciśnienie tętnicze, test ciążowy u kobiet”

- Monitorowanie skuteczności leczenia: „Po 6 tygodniach, a następnie co 3 miesiące kontrola. Stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-C, HDL-C, nie-HDL-C, trójglicerydów, 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/1,73m³), 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”

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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



Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono wytyczne kliniczne następujących towarzystw:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne Sekcja Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej (PTK SFSN) 2018
- Polskie Towarzystwo Lipidologiczne/Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce/Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTL/KLRwP/PTK) 2016
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) 2016
- American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) 2018
- American Heart Association /American Stroke Association (AHA/ASA) 2018;
- American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology (AACE/ACE) 2017;
- National lipid association (NLA) 2017 i 2015;
- European Society of Cardiology (ESC) 2019
- European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) 2019
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016

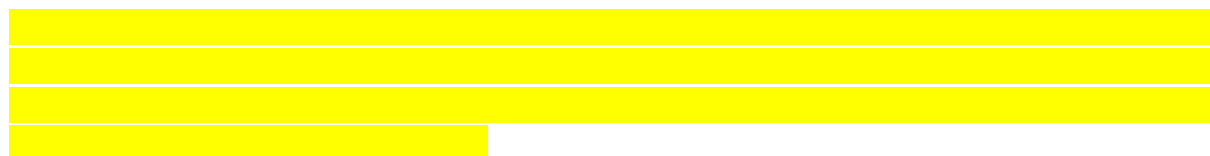
- Canadian Cardiovascular Society (CCS) 2016
- American College of Cardiology (ACC) 2017
- Canadian Consensus Working Group (CCWG) 2016

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 5 dokumentów:

- 2 rekomendacje pozytywne: Haute Autorité de Santé (HAS) 2019, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2018;
- 2 dokumenty z odroczeniem rekomendacji: Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) 2019, Scottish Medicines Consortium (SMC) 2018;
- 1 rekomendację negatywną: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2019.

W negatywnej rekomendacji PBAC, wskazano, że wynik ICER 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.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.03.2020r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1801.2019.20.JKB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie 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” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 46/2020 z dnia 27 lipca 2020 roku w sprawie oceny leku Praluent (alirocumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2020 z dnia 27 lipca 2020 roku w sprawie oceny leku Praluent (alirocumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego”
2. Raport nr OT.4331.14.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego Analiza weryfikacyjna”. Data ukończenia: 14.07.2020 r.