



Rekomendacja nr 95/2025

z dnia 25 lipca 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)” na zaproponowanych warunkach.

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Praluent (alirokumab) w ramach ujednoliconego programu lekowego B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”.

Program lekowy powinien zawierać jednolite kryteria kwalifikacji dla dwóch inhibitorów PCSK9 oraz inkalisiranu. Proponowane zmiany w kryteriach kwalifikacji obejmują:

- a) dla pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym:
 - zmianę wartości progowej stężenia LDL-C na >55 mg/dl ($1,4$ mmol/l),
 - skrócenie czasu wcześniejszego leczenia hipolipemizującego na: co najmniej 6-8 tygodni, w tym leczenia skojarzonego z ezetymibem przez minimum 1 miesiąc,
 - uzupełnienie zapisów odnoszących się do nietolerancji statyn: „w przypadku objawów mięśniowych potwierdzony wynikiem w skali SAMS (9–11 pkt.)”
 - dodanie innych stanów chorobowych / czynników ryzyka, tj.
 - cukrzyca typu 2 z poważnym uszkodzeniem narządowym lub
 - przewlekła choroba nerek z $eGFR <30$ ml/min/ $1,73$ m² lub
 - lipoproteina (a) >50 mg/dL lub
 - potwierdzona diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. >8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network;
- b) dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH):
 - zróżnicowanie wartości progowej stężenia LDL-C na: LDL-C >70 mg/dl ($1,8$ mmol/l) lub LDL-C >55 mg/dl ($1,8$ mmol/l) w przypadku współistnienia innego poważnego czynnika ryzyka (nadciśnienie tętnicze, otyłość, lipoproteina (a) >50 mg/dL, cukrzyca typu 2 z poważnym uszkodzeniem narządowym, przewlekła choroba nerek z $eGFR <30$ ml/min/ $1,73$ m²,
 - skrócenie czasu wcześniejszego leczenia hipolipemizującego na: co najmniej 6-8 tygodni, w tym leczenia skojarzonego z ezetymibem przez minimum 1 miesiąc, uzupełnienie zapisów odnoszących się do nietolerancji statyn: „w przypadku objawów mięśniowych potwierdzony wynikiem w skali SAMS (9–11 pkt.).”

Ponadto **Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Praluent (alirokumab) w populacji pediatrycznej z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zgodnie z wnioskiem.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy leczenia pacjentów dorosłych z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebytym zawale mięśnia sercowego oraz dorosłych i dzieci z heterozygotyczną

hipercholesterolemią rodzinną (HeFH), spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (IDC-10: E78. 01, I21, I22, I24)”.

Biorąc pod uwagę obowiązujące kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.101, które są spójne dla trzech terapii (ewolokumab, alirokumab, inkisiran) oraz wytyczne kliniczne, które umiejscawiają inhibitory PCSK9 (ewolokumab, alirokumab) oraz inkisiran na tym samym etapie ścieżki terapeutycznej (zalecenia dla inkisiranu niższej klasy niż dla PCSK9), uznaje się za zasadne uwzględnienie ewolokumabu i inkisiranu jako komparatorów w niniejszej ocenie (populacja dorosłych chorych).

Na podstawie wyników analizy klinicznej, przeprowadzonej w oparciu o badania z randomizacją stwierdzono istotne statystycznie różnice, na korzyść leczenia alirokumabem względem placebo, w zakresie pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego dotyczącego poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (HR=0,85; 95% CI: 0,78; 0,93; p<0,001) w populacji ogólnej (ODYSSEY OUTCOMES). Wyniki badań ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II oraz ODYSSEY Long-Term dla dorosłych pacjentów z HeFH oraz wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl wskazują na statystycznie istotną różnicę w zakresie procentowej redukcji stężenia LDL-C na korzyść alirokumabu względem placebo. Podobnie, w populacji pacjentów pediatrycznych, wyniki badania NCT03510884 wskazują na istotną statystycznie redukcję stężenia LDL-C w porównaniu do grupy placebo. Jednocześnie, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu badanych grupach (ODYSSEY OUTCOMES, ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, , NCT03510884).

Analiza kliniczna nie dostarcza dowodów bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo leczenia alirokumabem względem komparatorów: ewolokumabu (populacja pediatryczna) oraz ewolokumabu i inkisiranu (populacja dorosłych). Wnioski nt. tych substancji przedstawiono na podstawie opracowań wtórnych (przeglądów systematycznych z metaanalizą sieciową), zgodnie z którymi analizowane terapie mają zbliżoną skuteczność i profil bezpieczeństwa.

Biorąc pod uwagę przeprowadzoną analizę ekonomiczną, oceniana technologia jest opłacalna kosztowo, oszacowany ICUR dla porównania z SoC wynosi [redacted] (podgrupa z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego) i [redacted] (podgrupa dorosłych z HeFH). Według oszacowań (CMA) dla podgrupy pediatrycznej roczny koszt stosowania wnioskowanej technologii jest [redacted] od leczenia ewolokumabem.

Ponadto objęcie leku refundacją będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego – zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet: o ok. [redacted].

Biorąc pod uwagę przeprowadzone analizy oraz Stanowisko Rady Przejrzystości rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla alirokumabu uznaje się za zasadne w zakresie wymienionym w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Praluent (alirokumab), Roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1 wstrzykiwacz, kod GTIN: 05909991441166, cena zbytu netto: [redacted]
- Praluent (alirokumab), Roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2 wstrzykiwacze 1 ml, kod GTIN: 05909991236618, cena zbytu netto: [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w programie lekowym. Istniejąca grupa limitowa: 1181.0, Alirocumab.

Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia jest rodzajem dyslipidemii i charakteryzuje się podwyższonym poziomem cholesterolu we krwi. Jest to najczęściej występująca dyslipidemia, a jej skutkiem jest zwiększenie ryzyka rozwoju miażdżycowych chorób układu krążenia. Hipercholesterolemia rodzinna (ang. Familial Hypercholesterolaemia, FH) jest chorobą dziedziczną, mającą wpływ na sposób, w jaki organizm przetwarza cholesterol LDL. Wyróżnia się homozygotyczną FH (HoFH) i heterozygotyczną FH (HeFH).

HeFH to bardziej powszechny typ FH; jednogenowa, dziedziczona w sposób dominujący dyslipidemia, w której podwyższone poziomy LDL-C obserwuje się od urodzenia.

Poziom bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego określa występowanie przynajmniej jednego z następujących czynników:

- udokumentowana klinicznie lub w badaniach obrazowych choroba układu sercowo-naczyniowego (CVD, ang. cardiovascular disease);
- cukrzyca typu 2 (T2DM, ang. type 2 diabetes mellitus) z uszkodzeniem narządowym lub innymi dużymi czynnikami ryzyka;
- cukrzyca typu 1 (T1DM, ang. type 1 diabetes mellitus) o wczesnym początku trwająca >20 lat;
- przewlekła choroba nerek z eGFR <30 ml/min/1,73 m²;
- hipercholesterolemia rodzinna (FH, ang. familial hypercholesterolemia) z CVD lub innym dużym czynnikiem ryzyka³;
- ryzyko $\geq 10\%$ i $\leq 20\%$ wg skali Pol-SCORE.

Definicja docelowego stężenia LDL-C jest ściśle powiązana z kategorią ryzyka, do której kwalifikowany jest pacjent. W przypadku pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, celem terapeutycznym jest obniżenie LDL-C < 55 mg/dl (1,4 mmol/l) oraz obniżenie wyjściowego LDL-C $\geq 50\%$.

Według danych NFZ za 2024 rok, liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym E78.0 Hipercholesterolemia wynosi 102 617.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych jako komparator dla wnioskowanej technologii wskazano standardową opiekę (SoC), rozumianą jako kontynuację leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem lub ezetymibem w monoterapii w przypadku całkowitej nietolerancji statyn. W subpopulacji pediatrycznej wskazano na ewolokumab + SoC (pacjenci wieku 10-18 r.ż.) lub placebo + SoC (pacjenci w wieku 8-10 lat).

Wybór komparatora uznano za niepełny. U pacjentów, którzy nie osiągają celu terapeutycznego pomimo stosowania statyn i ezetymibu, zaleca się intensyfikację leczenia poprzez dodanie inhibitora PCSK9 lub inkilisiranu. W związku z tym, biorąc pod uwagę obowiązujące kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.101, które są obecnie spójne dla trzech terapii (ewolokumab, alirokumab, inkilisiran), uznaje się za zasadne uwzględnienie, w populacji dorosłych, ewolokumabu i inkilisiranu jako komparatorów.

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). 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.

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) Praluent (alirokumab) jest wskazany do stosowania:

- u dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub z dyslipidemią mieszaną oraz u dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (ang. heterozygous familial hypercholesterolaemia, HeFH) 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 rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, poprzez obniżenie stężenia LDL-C, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka:
 - 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.

Wnioskowane wskazanie (zgodne z zarejestrowanym) określone poprzez zapisy programu lekowego zakłada rozszerzenie populacji obecnie objętych refundacją w ramach PL B.101 poprzez zmianę kluczowych kryteriów włączenia do programu tj.:

- dorośli pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:
 - zmiana diagnozy rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii z „potwierdzonej” (tj. > 8 punktów w skali DLCN (ang. Dutch Lipid Clinic Network)) na „prawdopodobną lub pewną” (tj. ≥6 punktów w skali DLCN) – proponowana zmiana dla wszystkich leków dostępnych dla tej grupy pacjentów tj. alirokumabu, ewolokumabu oraz inklisiranu;
 - obniżenie progu LDL-C z >100 mg/dl do >70 mg/dl – proponowana zmiana dla alirokumabu (poziom LDL-C >100 mg/dl dla ewolokumabu i inklisiranu);
- dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego:
 - skrócenie czasu leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach do „co najmniej 6 tygodni (w tym leczenia skojarzonego z ezetymibem)” z „co najmniej 3 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc”;
 - zmiana rodzaju oraz czasu od wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego: z: przebytego zawału serca, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowego zdarzenia sercowo-naczyniowego w postaci m.in. zawału serca, na: ostry zespół wieńcowy, który wystąpił do 60 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowy jedno zdarzenie sercowo-naczyniowe w postaci m.in. ostrego zespołu wieńcowego;
 - zmiana jednego z kryteriów określającego chorobę tętnic obwodowych (podział na 2 odrębne kryteria) – „chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) <0,85” na „zdiagnozowana objawowa PAD (chromanie przestankowe)” lub „wskaźnik kostka-ramię (ABI) <0,85”.

Wnioskowane jest ponadto dodanie populacji pediatrycznych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią: w wieku 8-18 lat, z potwierdzoną diagnozą hipercholesterolemii rodzinnej wg DLCN (w przypadku HeFH) oraz z LDL-C > 100 mg/dl pomimo zoptymalizowanego leczenia statynami (stosowanego nie krócej niż 3 miesiące) lub pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Dorośli z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)

Uwzględniono badania z randomizacją: ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, ODYSSEY Long-Term (ALI+SoC vs PLC+SoC). Celem oceny efektywności klinicznej alirokumabu względem ewolokumabu i inklisiranu, analizie poddano opracowania wtórne: Zhang 2025, Jiang 2025, Liu 2024 (niska/krytycznie niska wiarygodność wg skali AMSTAR 2).

Dorośli z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

Uwzględniono jedno badanie RCT: ODYSSEY OUTCOMES (ALI + SoC vs PLC + SoC) oraz badanie retrospektywne typu RWE - Elis 2023. Celem oceny efektywności klinicznej alirokumabu względem

ewolokumabu i inkisiranu analizie poddano opracowania wtórne: Bodapati 2023 oraz Burnett 2022 (niska/krytycznie niska wiarygodność wg skali AMSTAR 2).

Populacja pediatryczna z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)

Uwzględniono jedno badanie RCT NCT03510884 (ALI+SoC vs PLC+SoC) oraz 1 badanie jednoramienne oceniające bezpieczeństwo leczenia ALI: ODYSSEY KIDS. Włączono ponadto badanie HAUSER-RCT celem przeprowadzenia porównania pośredniego z ewolokumabem przez wspólny komparator (placebo) przy użyciu metody Buchera. W wyniku przeglądu nie zidentyfikowano opracowań wtórnych.

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane (RoB2). Ogólne ryzyko błędu oceniono jako niskie we wszystkich ww. RCT, za wyjątkiem badania NCT03510884 (wysokie ryzyko błędu).

Szczegółowe opisy i wyniki badań włączonych do AKL przedstawiono w AWA i analizach wnioskodawcy.

Skuteczność

Dorośli z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)

Wyniki badań ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II oraz ODYSSEY Long-Term dla pacjentów z HeFH oraz wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl wskazują na statystycznie istotną różnicę w zakresie procentowej redukcji stężenia LDL-C na korzyść alirokumabu względem placebo. Wykazana średnia procentowa redukcja stężenia LDL-C względem wartości początkowych utrzymywała się w czasie na zbliżonym poziomie (LSMD (%): -48,40 – -49,20 w 12 ty.; -51,40 – -61,80 w 24 tyg.; -51,80 – -56,00 w 78 tyg.).

Wyniki metaanaliz Zhang 2025 oraz Jiang 2025 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej w odniesieniu do redukcji stężenia LDL-C pomiędzy alirokumabem a ewolokumabem i inkisiranem. Wyniki metaanalizy Liu 2024 wskazują, że alirokumab wykazał istotnie niższą redukcję stężenia LDL-C w porównaniu z ewolokumabem (MD: 9,97; 95% CI: 3,81; 16,13). Nie wykazano natomiast znamiennych statystycznie różnic pomiędzy alirokumabem a inkisiranem (MD: -4,49; 95% CI: -12,73; 3,76).

Dorośli z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

Wyniki badania ODYSSEY OUTCOMES (populacja ogólna) wskazują na statystycznie istotną przewagę alirokumabu względem placebo w zakresie złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) (HR=0,85; 95% CI: 0,78; 0,93; $p<0,001$; NNT=64), jak również II-rzędowych punktów końcowych, tj.:

- jakiegokolwiek zdarzenie związane z chorobą niedokrwienną serca (HR=0,88; 95% CI: 0,81; 0,95; $p=0,001$; NNT=63);
- poważne zdarzenie niedokrwienne serca (HR=0,88; 95% CI: 0,80; 0,96; $p=0,006$; NNT=89);
- jakiegokolwiek zdarzenie sercowo-naczyniowe (HR=0,87; 95% CI: 0,81; 0,94; $p<0,001$; NNT=55);
- zgon z dowolnej przyczyny, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niedokrwienny niezakończony zgonem (HR=0,86; 95% CI: 0,79; 0,93; $p<0,001$; NNT=62);
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny (HR=0,85; 95% CI: 0,73; 0,98; NNT=163);
- zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem (HR=0,86; 95% CI: 0,77; 0,96; NNT=99);
- udar niedokrwienny zakończony lub niezakończony zgonem (HR=0,73; 95% CI: 0,57; 0,93; NNT=231);
- niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji (HR=0,61; 95% CI: 0,41; 0,92; NNT=411);
- niedokrwienie wieńcowe prowadzącego do rewaskularyzacji (HR=0,88; 95% CI: 0,79; 0,97; NNT=98).

Analiza wyników w podgrupach w zależności od wyjściowego stężenia LDL-C wykazała znamienne statystycznie przewagę ocenianej interwencji względem placebo dla większości ocenianych punktów końcowych w podgrupie chorych z LDL-C ≥ 100 mg/dl.

Alirokumab wykazał również skuteczność w zakresie redukcji średniego poziomu LDL-C względem placebo (MD (mg/dl): -53 w 4 tyg.; -48 w 12 tyg. i -37 w 48 tyg.).

W ramach oceny efektywności alirokumabu w porównaniu do ewolokumabu oraz inklisiranu w populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, w przeglądzie Burnett 2022 wskazano na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy alirokumabem, ewolokumabem i inklisiranem w zakresie redukcji stężenia LDL-C.

Ponadto, wnioski z retrospektywnego badania typu RWE są spójne z wynikami RCT, wskazując na korzyści terapii alirokumabem w zakresie redukcji stężenia LDL-C (średnio 32% redukcję stężenia LDL- względem wartości początkowej).

Populacja pediatryczna z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)

Wyniki badania NCT03510884 wskazują na istotną statystycznie redukcję stężenia LDL-C w porównaniu do grupy placebo w populacji pediatrycznej oraz istotnie statystycznie większą szansę na osiągnięcie celu terapeutycznego w postaci LDL-C<130 mg/dl oraz LDL-C<110 mg/dl w grupie alirokumabu.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy alirokumabem (Q4W) i ewolokumabem w zakresie procentowej zmiany stężenia LDL-C (brak dostępnych danych dla klinicznie istotnych punktów końcowych).

Bezpieczeństwo

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa alirokumabu wskazują na zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą alirokumabu a grupą placebo (ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, ODYSSEY OUTCOMES, NCT03510884).

Wyniki długoterminowe z badania otwartego ODYSSEY OLE, które obejmowało pacjentów z HeFH, (follow-up: 176 tyg.; różne populacje pod kątem charakterystyki wyjściowej), potwierdzają wyniki z poszczególnych badań dla krótszego horyzontu czasowego, wskazując na zbliżony profil bezpieczeństwa w kluczowych punktach końcowych.

Wyniki badania jednoramiennego ODYSSEY KIDS mającego na celu porównanie różnych dawek alirokumabu, wskazują, że do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały zakażenia i infestacje (75/150 mg Q4W: 81,8%; 150/300 mg Q4W: 27,3%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (75/150 mg Q4W: 27,3%; 150/300 mg Q4W: 36,4%) oraz urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (75/150 mg Q4W: 27,3%).

Wyniki przeglądu z metaanalizą Zhang 2025 w zakresie bezpieczeństwa wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy pacjentami leczonymi alirokumabem, ewolokumabem oraz inklisiranem a pacjentami otrzymującymi placebo. Nie wykazano również znamiennych statystycznie różnic dla porównania alirokumabu z ewolokumabem (OR=1,06; 95% CI: 0,81; 1,4) oraz z inklisiranem (OR=0,9; 95% CI: 0,73; 1,12).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPL

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, występującymi przy stosowaniu zalecanych dawek, są reakcje w miejscu wstrzyknięcia (6,1%), objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych (2,0%) oraz świąd (1,1%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia u pacjentów stosujących alirokumab były reakcje 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.

Ograniczenia

Nie zidentyfikowano badań umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności alirokumabu z ewolokumabem oraz inklisiranem. Należy również wskazać, że populacja uwzględniona w badaniach nie w pełni odpowiada populacji wnioskowanej, zarówno pod kątem charakterystyki klinicznej pacjentów, jak i dotychczasowego stosowania terapii skojarzonej w postaci statyn z ezetymibem.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS),

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA), analizę kosztów-efektywności (CCA) i analizę minimalizacji kosztów (CMA). Uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty diagnostyki i monitorowania programu oraz koszty związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.

Przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS.

ALI + SoC vs PLC + SoC (CUA)

- Populacja pacjentów dorosłych z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł

Wartość ICUR nie przekracza progu opłacalności (217 641 zł/QALY) z ustawy o refundacji. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, wynosi

- Populacja pacjentów dorosłych z HeFH

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł

Wartość ICUR nie przekracza progu opłacalności (217 641 zł/QALY) z ustawy o refundacji. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, wynosi

ALI vs ewolokumab (CMA)

- Populacja pacjentów pediatrycznych (od 10 do 18 lat) z HeFH

Roczny koszt stosowania alirokumabu jest od leczenia ewolokumabem.

Ograniczenia

Brak uwzględnienia ewolokumabu i inkisiranu jako komparatorów w populacji dorosłych chorych. Biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność kliniczną ewolokumabu, alirokumabu i inkisiranu, zasadnym byłoby przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów.

Szacowane roczne koszty leczenia wynoszą odpowiednio:

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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

W ocenie Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Uwzględniono koszty, zgodnie z analizą ekonomiczną.

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię na

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Praluent (alirokumab) we wnioskowanym wskazaniu, z uwzględnieniem RSS, wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o:

Z kolei w wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego RSS, wzrost wydatków płatnika szacowany jest na ok. 3,2 mln zł w I roku i 23,0 mln zł w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

Ograniczenia

Ograniczeniem przedstawionych wyników jest niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji docelowej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się jednolite kryteria kwalifikacji dla inhibitorów PCSK9 oraz inkilisiranu.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Celem prewencji wtórnej w grupie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jest obniżenie stężenia LDL-C do $<1,4$ mmol/l (<55 mg/dl) i osiągnięcie co najmniej 50% redukcji stężenia LDL-C względem wartości wyjściowej. Wytyczne praktyki klinicznej zgodnie rekomendują rozpoczęcie farmakoterapii od leczenia statynami (o wysokiej intensywności do najwyższej tolerowanej dawki), a w przypadku gdy cele terapeutyczne nie zostaną osiągnięte przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny, zaleca się dodanie ezetymibu (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021, ESC 2023) lub niestatynowego leczenia hipolipemizującego (tzn. ezetymib / alirokumab / ewolokumab / inklisiran – NICE 2023; ezetymib / alirokumab / ewolokumab / inklisiran i/lub kwas bempediowy – ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI 2025).

U pacjentów, którzy nie osiągnęli celu terapeutycznego przy leczeniu maksymalną tolerowaną dawką statyny i ezetymibu lub samym ezetymibem (w przypadku nietolerancji statyn), zaleca się skojarzenie z inhibitorem PCSK9 / inklisiranem (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021, ESC 2023, NICE 2023) lub kwasem bempediowym (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021, NICE 2023).

Wytyczne umiejscawiają inhibitory PCSK9 (ewolokumab, alirokumab) oraz inklisiran na tym samym etapie ścieżki terapeutycznej, choć w wytycznych polskich PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021 zalecenia dla inklisiranu są niższej klasy niż dla pozostałych leków ukierunkowanych przeciwko PCSK9.

W leczeniu dorosłych pacjentów z FH statyny (np. atorwastatyna, rosuwastatyna) są lekiem pierwszego wyboru. Należy stosować je w maksymalnie tolerowanej dawce. Jeśli cel terapeutyczny nie zostanie osiągnięty, należy dodać ezetymib. W przypadku dalszego braku skuteczności, należy rozważyć zastosowanie inhibitora PCSK9 (np. alirokumabu lub ewolokumabu). Według wytycznych NICE 2019, ich zastosowanie jest uzasadnione, gdy stężenie LDL-C utrzymuje się powyżej określonych progów pomimo dotychczasowej terapii hipolipemizującej. Inkilisiran może być rozważany jako alternatywa lub uzupełnienie terapii, szczególnie u pacjentów z nietolerancją statyn lub w przypadku braku skuteczności leczenia (PTL 2021, IAS 2023). Kwas bempediowy może być stosowany jako kolejna opcja terapeutyczna, zwłaszcza u pacjentów z nietolerancją statyn (PTL 2021, IAS 2023). W przypadku nietolerancji statyn, wytyczne zalecają zastosowanie ezetymibu jako terapii alternatywnej. Można rozważyć zastosowanie inklisiranu, kwasu bempediowego, ewentualnie żywic lub fibratów (ograniczone zastosowanie).

Leczenie dzieci z hipercholesterolemią rodzinną powinno opierać się na połączeniu zdrowego stylu życia oraz terapii farmakologicznej. Farmakoterapia powinna być rozważana u dzieci z istotnymi zaburzeniami lipidowymi, jeśli po 6 miesiącach modyfikacji stylu życia nie osiągnięto celów terapeutycznych. Leczenie statynami (lek pierwszego wyboru) można rozpocząć od 6. roku życia, jeśli poziom LDL-C przekracza 190 mg/dl, nawet przy braku dodatkowych czynników ryzyka. Rozuwastatyna, atorwastatyna i pitawastatyna są zarejestrowane do stosowania u dzieci. Ezetymib może stanowić terapię dodaną do terapii statynami, jeśli nie osiągnięto docelowej wartości LDL-C lub może być rozważany w przypadku nietolerancji statyn. Inhibitory PCSK9 (alirokumab, ewolokumab) są stosowane u dzieci z FH, w przypadku braku skuteczności dotychczasowej terapii hipolipemizującej lub w przypadku nietolerancji statyn.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 15 rekomendacji pozytywnych wydanych przez CADTH, HAS, PBAC, NICE, SMC, TLV, NCPE, ZN, IQWiG oraz oceny SMC i AWMSG (negatywna rekomendacja SMC ze względu na brak złożenia wniosku oraz brak oceny produktu przez AWMSG ze względu na ocenę NICE).

Rekomendacje obejmowały ocenę finansowania produktu Praluent (alirokumab) w populacji dorosłych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i dorosłych z HeFH, natomiast dwie z powyższych dotyczyły leczenia dzieci i młodzieży w wieku od 8 lat z HeFH. Część rekomendacji zawierała warunek w postaci obniżenia ceny wnioskowanej technologii.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Praluent (alirokumab) jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.03.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.4039.2024.13.SGÓ, PLR.4500.4040.2024.14.SGÓ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”, 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 87/2025 z dnia 21 lipca 2025 roku w sprawie oceny leku Praluent (alirocunabum) w ramach programu lekowego B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Analiza weryfikacyjna nr OT.423.1.19.2025 Wniosek o objęcie refundacją leku Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2025 z dnia 21 lipca 2025 roku w sprawie oceny leku Praluent (alirocunabum) w ramach programu lekowego B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”.