



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Leqvio (inklisiran)**

w ramach programu lekowego B.101

„Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inklisiranem
pacjentów z zaburzeniami lipidowymi
(ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.64.2021

Data ukończenia: 03.03.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.

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. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: 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
ASCVD	miażdżycowa choroba układu krążenia (ang. Atherosclerotic Cardiovascular Disease)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang cost-minimisation analysis).
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CV	sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HeFH	heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. heterozygous familial hypercholesterolemia)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDL-C	Cholesterol LDL
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)

LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
OZW	ostre zespoły wieńcowe
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PCSK-9	konwertaza proproteinowa subtilizyna/keksyna 9 (ang. proprotein convertase subtilisin/kexin 9)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
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)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
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.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
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	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
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	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	32
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	32

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	32
4.3.	Komentarz Agencji	33
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	34
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	34
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	34
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	35
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	39
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	40
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	41
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	45
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	46
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	46
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	46
5.4.	Komentarz Agencji	47
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	48
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	48
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	54
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	55
6.4.	Komentarz Agencji	56
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	57
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	58
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	59
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	61
11.	Kluczowe informacje i wnioski	62
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	67
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	68
14.	Źródła.....	69
15.	Załączniki.....	71

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 22.12.2021 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3223.2021.11.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Leqvio, inclisiranum, Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 284 mg/1,5 ml, 1, amp.-strzyk. 1,5 ml, kod GTIN 07613421047276
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach projektu programu lekowego B.101 „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inkalisiranem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”
-

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
-

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
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Ireland Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Ballsbridge

Dublin 4

Irlandia

Wnioskodawca

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

Polska

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	Leqvio (inklisiran), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 284 mg/1,5 ml, 1, amp. -strzyk. 1,5 ml, kod GTIN 07613421047276
Kod ATC	C10AX16
Substancja czynna	Inklisiran
Wnioskowane wskazanie	Stosowanie u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową) lub dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety: <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu ze statyną lub statyną wraz z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów, u których nie można osiągnąć stężenia LDL-C będącego celem terapii w wyniku stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny lub samodzielnie bądź w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów nietolerujących statyn lub u pacjentów, u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 284 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.
Droga podania	Podskórna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Inklisiran jest dwuniciowym, małym interferującym kwasem rybonukleinowym (ang. small interfering ribonucleic acid, siRNA) zmniejszającym stężenie cholesterolu, sprzężonym na nici kodującej z trójantenową N-acetylogalaktozaminą (ang. N-acetylgalactosamine, GalNAc), co ma ułatwić jego wychwyt przez hepatocyty. W hepatocytach inklisiran wykorzystuje mechanizm interferencji RNA i ukierunkowuje katalityczny rozkład mRNA na konwertazę proproteinową subtylizyny/keksyny typu 9. Takie działanie zwiększa recykling i ekspresję receptorów LDL-C na powierzchni hepatocytów, co nasila wychwyt LDL-C i zmniejsza stężenia LDL-C w krążeniu

Źródło: ChPL Leqvio

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9.12.2020 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Leqvio jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową) lub dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety: <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu ze statyną lub statyną wraz z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów, u których nie można osiągnąć stężenia LDL-C będącego celem terapii w wyniku stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny lub samodzielnie bądź w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów nietolerujących statyn lub u pacjentów, u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Leqvio

	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>b)</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>7)</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>4)</p>

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	2)

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Leqvio w ramach programu lekowego B.101 „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inkalisiraniem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)” we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego. Program ten miałby stanowić rozszerzenie aktualnego programu lekowego, polegające na dodaniu inkalisiranu do możliwych do stosowania terapii, a także możliwości leczenia chorych nietolerujących statyn oraz z rozpoznaniem zawału mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 24 miesięcy.

Analizy przedłożone przez wnioskodawcę obejmują populację docelową zgodną z zapisami uzgodnionego programu lekowego. Populacja wnioskowana jest zgodna ze wskazaniem zarejestrowanym produktu leczniczego Leqvio, tj. leczenie osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową) lub dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety w skojarzeniu ze statyną lub statyną wraz z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów, u których nie można osiągnąć stężenia LDL-C będącego celem terapii w wyniku stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny lub samodzielnie bądź w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów nietolerujących statyn lub u pacjentów, u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Produkt leczniczy Leqvio ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej, lek oraz większość świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej.

Ekspertki kliniczni, ankietowani przez Agencję, wskazali potencjalne problemy w związku ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu, a także możliwe problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii oraz zaproponowali rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów z wnioskowanej populacji. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

W trakcie ustalania treści PL, w ramach którego ma być refundowana oceniana technologia medyczna, zapisano rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla leków aktualnie finansowanych w populacji docelowej (alirokumab i ewolokumab). W związku z powyższym, zgodnie z zapisami zaakceptowanego przez MZ: PL B.101 „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inkalisiraniem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, dla całej populacji docelowej wniosku, będą dostępne aktywne formy terapii (w tym u pacjentów nietolerujących statyn oraz z rozpoznaniem zawału mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 24 miesięcy – którzy wcześniej nie mogli być włączani do PL B.101). Ze względu na m.in. ww. różnice w stosunku do obecnie obowiązującego programu B.101., wyniki w analizach farmakoekonomicznych, załączonych do przedmiotowego wniosku refundacyjnego przedstawiano oddzielnie dla populacji pacjentów kwalifikujących się i niekwalifikujących się do obowiązującego PL B.101 (zgodnie z treścią z przed uzgodnień, przeprowadzonych w trakcie prac nad przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym). Podstawą dla przedmiotowej oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Leqvio jest dokument uzgodnionego programu lekowego, zgodnie z treścią którego, dla całej populacji docelowej jest dostępne aktywne leczenie. W związku z czym, w celu zachowania przejrzystości AWA, w dokumencie Agencji przedstawiono efekty oceny analiz farmakoekonomicznych wnioskodawcy, odnoszących się do pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego PL, zgodnie z jego zaakceptowaną przez MZ treścią.

Tabela 5. Opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję

Ekspert oraz pełniona funkcja/afiliacja	Potencjalne problemy wynikające ze stosowania aktualnie dostępnych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu	Potencjalne problemy wynikające ze stosowania ocenianej technologii	Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów wnioskowanej populacji	Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?
<p>prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii</p>	<p>Mała świadomość lekarzy i niewielki odsetek pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego.</p>	<p>Po akceptacji programu konieczna jest szeroko zakrojona kampania informacyjna na temat możliwości, wskazań i przeciwwskazań do leczenia Inclisiranem. W pierwszej kolejności program powinien być realizowany przez ośrodki posiadające doświadczenie w realizacji programu lekowego z PCSK9.</p>	<p>Poprawa edukacji lekarzy i pacjentów o możliwościach terapeutycznych hiperlipidemia rodzinnej.</p>	<p>Proponowane wskazania do zastosowania Inclisiranu reguluje wnioskowany program lekowy NFZ; Z dostępnych informacji i dotychczasowych doświadczeń w stosowaniu iPCSK9, nie wykazały nadużyć i/lub niewłaściwego zastosowania.</p>
<p>prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii</p>	<p>Najważniejszym problemem związanym z kwalifikacją do stosowania leków Alirokumab i Ewulokumab jest dziś inercja środowiska kardiologicznego. Pomimo bardzo dużych wysiłków Krajowego Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej oraz Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, włączanie pacjentów do programu lekowego inhibitorami PCSK-9 jest niezadawalające. Według moich szacunków liczba leczonych pacjentów nie przekracza dziś 250.</p> <p>Osobiście zajmuję się poszukiwaniem pacjentów i włączaniem do programu lekowego NFZ w Centralnym Szpitalu Klinicznym. Pomimo kilku dedykowanych konferencji w ramach Akademickiej Platformy Edukacyjnej Kardio-Know-How, licznych próśb kierowanych do ordynatorów 22 oddziałów kardiologicznych oraz umieszczenie zaproszenia w naszym podkaście Kardio-Know-How z >30.000 odsłuchań, mamy włączonych 10 chorych i 5 chorych w trakcie ostatniej fazy kwalifikacji. Niestety wszystkich zidentyfikowaliśmy samodzielnie pomimo dostępności Specjalistycznej Poradni Kardiologicznej z krótką kolejką oczekiwania na wizytę dla chorych z całego województwa. Jako konsultant zaprosiłem do programu lekowego 5 ośrodków z terenu województwa, z czego 3 podpisały umowę z NFZ a 2 się wycofały, najprawdopodobniej ze względów niskiego finansowania dla jednostek prowadzących program lekowy.</p> <p>Nie stwierdziłem żadnych ograniczeń dostępności obu dziś stosowanych leków- Alirokumabu i Ewulokumabu</p>	<p>Jeśli pytanie dotyczy dodania do grupy stosowanych leków Alirokumabu i Ewulokumabu, dodatkowo leku Inclisiran to nie dostrzegam problemów w jego stosowaniu. Rzadsze infekcje mogą ułatwić stosowanie się do reżimu przyjmowania leku, ale mogą także sprawić, że liczba chorych opuszczających program i zapominających o kolejnej dawce leku może wzrosnąć. Wprowadzenie Inclisiranu z infekcjami nie co 2 tygodnie, ale co 6 miesięcy wymaga jednak utworzenia systemu aktywnie przypominającego o konieczności podania kolejnej dawki. Przy braku takiego systemu utrzymywanie wysokiego odsetka pacjentów w programie będzie mało prawdopodobne.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aktywność edukacyjna środowiska kardiologicznego- poprzez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; 2. Edukacja pacjentów- np. w portalach edukacyjnych PTK- https://wysokicholesterol.pl; 3. Zwiększenie finansowania ośrodków prowadzących program lekowy NFZ i, ta drogą, lekarzy prowadzących rekrutację. 	<p>Nie widzę zagrożeń w tym obszarze.</p>

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Hipercholesterolemia (ICD-10 E78.0 - 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] – dziedziczna 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-krotnie 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.

Hipercholesterolemia rodzinna to jednogenowa, dziedziczona w sposób autosomalny dominujący dyslipidemia, która na skutek trwałego przez całe życie podwyższonego stężenia LDL-C w surowicy, prowadzi do przedwczesnych powikłań miażdżycy. Nie leczona prowadzi najczęściej do przedwczesnej choroby wieńcowej (CAD) - u kobiet przed 60 r. ż, u mężczyzn przed 55 r. ż - co oznacza nawet 10-krotny wzrost ryzyka CAD.

Diagnostyka

W badaniach epidemiologicznych w Polsce oraz w zapisie uzgodnionego programu lekowego, HeFH diagnozuje się w oparciu o kryteria holenderskie – Dutch Lipid Clinic Network – przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria diagnostyczne heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH) według Dutch Lipid Clinic Network

	Kryteria	Liczba punktów
Wywiad rodzinny	Krewny 1. Stopnia z przedwczesną chorobą sercowo-naczyniową i/lub z LDL-C >95 centyla (190 mg/dl – 5,0 mmol/l)	1
	Krewny 1. Stopnia z żółtakami ścięgien i/lub <18 r.ż. z LDL-C >95 centyla (155 mg/dl – 4,0 mmol/l)	2
Osobniczy wywiad chorobowy	Przedwczesna choroba sercowo-naczyniowa (przed 55. r.ż. u mężczyzn i przed 60. r.ż. u kobiet)	2
	Przedwczesna choroba tętnic mózgowych lub obwodowych	1
Badanie przedmiotowe	Żółtaki ścięgien	6
	Rąbek starczy rogówki przed 45. r.ż.	4
LDL-C	≥330 mg/dl (≥8,5 mmol/l)	8
	250-329 mg/dl (6,5-8,4 mmol/l)	5
	190-249 mg/dl (5,0-6,4 mmol/l)	3
	155-189 mg/dl (4,0-4,9 mmol/l)	1
Badanie DNA	Mutacja genu LDLR, ApoB lub PCSK9	8

Interpretacja: > 8 pkt – HeFH pewna, 6-8 pkt – HeFH prawdopodobna, 3-5 pkt – HeFH możliwa.

Epidemiologia

FH w postaci heterozygotycznej (HeFH) jest relatywnie częsta; z najnowszej metaanalizy ponad 11 mln pacjentów wynika, że częstość dla światowej populacji to 1:313, ale już w populacji z chorobą niedokrwienną serca częstość jest 10-krotnie wyższa (1:31), z przedwczesną chorobą niedokrwienną serca 20-krotnie (1:15), zaś w populacji z ciężką hipercholesterolemią 23-krotnie wyższa (1:14). Liczba osób na świecie dotkniętych FH jest szacowana na 14–34 mln, przy czym tylko niewielka część z nich jest zdiagnozowana i leczona.

Heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia jest relatywnie częstym schorzeniem w populacji polskiej: 1 przypadek na 250 dorosłych osób w populacji lub częściej (nawet 120-140 tys. dorosłych Polaków);

W Polsce dotychczas rozpoznano tylko ok. 5% pacjentów z FH, większość wciąż nie ma postawionej diagnozy i nie jest leczona;

Źródło: OT.4331.5.2019, Banach 2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Analizowany zakres danych obejmuje okres między rokiem 2019 a czerwcem 2021 r.

Tabela 7. Liczebność populacji leczonej alirokumabem i ewolokumabem w programie B.101 na przestrzeni lat 2019-I półrocze 2021 w podziale na lata sprawozdawcze.

substancja	2019	2020	I półrocze 2021
Alirokumab	81	90	107
Ewolokumab	6	29	46
Suma	87	119	153

Liczba pacjentów leczonych w Programie Lekowym B.101 stale rośnie – może to świadczyć o niedojrzałości danych populacyjnych w PL lub o słabym rozpowszechnieniu informacji na temat istnienia omawianego programu lekowego. Należy również zwrócić uwagę na fakt, że populacja może być niższa niż potencjalnie kwalifikowana ze względu na panującą od roku 2020 pandemię COVID-19. Z czasem rośnie również udział stosowania

w programie podawanego domięśniowo inhibitora PCSK-9 ewolokumabu. To również może być związane z późniejszą decyzją o refundacji substancji ewolokumab.

Opinie ekspertów

Dodatkowo uzyskano 2 opinie ekspertów, dotyczące liczebności populacji wnioskowanej (zgodnie z kryteriami kwalifikacji programu lekowego B.101 „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inkalisiranem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”. Opinie Ekspertów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Liczebność populacji wnioskowanej (zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego B.101 „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inkalisiranem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25) wg opinii Ekspertów klinicznych

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Rodzinna hipercholesterolemia			
	Epidemiologia szacunkowo ok. 125 pacjentów W programie lekowy: m w 2021r. ok. 115 w 2022 r. ok. 150 pacjentów	1/500 urodzeń	Ok. 30%	WOBASZ NATPOL 2011/WHO 1998; Prof. A. Pająk (2016) Szacunki własne
	Pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym			
	Pacjenci : z chorobą niedokrwienną serca: ok. 1,5 mln 3500-4000/100 000 Udarem mózgu: 600 tys. (115/100 000) Chorobami tętnic obwodowych: 900 tys. (2400/100 000)	Ostre zespoły wieńcowe: Ok. 100 000 / rok	Ok 30-35%	Szacunki własne, Mapy Zdrowotne, dane NFZ
prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Rodzinna hipercholesterolemia			
	150.000	2.000	10%	Strona internetowa Krajowego Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej oraz szacunki własne
	Pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym			
	50.000	1.000	30%	Strona internetowa Krajowego Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej oraz szacunki własne

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 Rodzinnych 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/>

W dniu 31.01.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia HeFH oraz prewencji ASCVD podczas hiperlipidemii. Wyszukiwanie przeprowadzono 31.01.2022 r. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej, skupiając się na wytycznych nie starszych niż 5 lat. Wykorzystano słowa kluczowe: *familial hypercholesterolaemia, atherosclerotic cardiovascular disease, guidelines, consensus*. Zdecydowano się przedstawić najważniejsze informacje z najnowszych wytycznych klinicznych: polskich, europejskich oraz międzynarodowych.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Kluczowe wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego
Leczenie HeFH	
PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT (Banach) 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Należy stosować silne statyny w najwyższych dawkach, w kombinacji z ezetymibem. W przypadku braku osiągnięcia celów terapeutycznych należy zastosować inhibitory PCSK9. • U pacjentów ekstremalnego ryzyka (FH i OZW) oraz u chorych z wysokimi wyjściowymi stężeniami LDL-C (odpowiednio >120 i >300 mg/dl) należy rozważyć natychmiastowe leczenie skojarzone statyną z ezetymibem (preferowana jest terapia złożona – polypile) lub terapię potrójną. • W prewencji pierwotnej u pacjentów z FH należącej do grupy bardzo dużego ryzyka oraz u pacjentów z FH z ASCVD jako cel leczenia zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDL-C.
AACE 2017 (Stany Zjednoczone)	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia statynami stanowi leczenie pierwszego rzutu w obniżaniu LDL-C do poziomu docelowego zdefiniowanego w wytycznych w zależności od kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego. • Statyny mogą być stosowane w skojarzeniu z inhibitorami wchłaniania cholesterolu, żywicami jonowymiennymi czy inhibitorami PCSK-9, jeśli docelowe stężenie lipidów nie zostanie osiągnięte statynami stosowanymi w monoterapii. • Ezetymib może być stosowany w monoterapii w celu obniżenia stężenia LDL-C i apoB, szczególnie u pacjentów nietolerujących statyn i w skojarzeniu ze statynami w celu dalszego obniżenia stężenia LDL-C i ryzyka sercowo-naczyniowego. • Leczenie inhibitorami PCSK9 w skojarzeniu ze statynami powinno się rozważyć w celu obniżenia stężenia LDL-C u chorych z rodzinną hipercholesterolemią.
ESC 2021 (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z: HeFH, ASCVD lub z innym istotnym ryzykiem powinni być traktowani jako pacjenci o bardzo wysokim ryzyku. Pacjenci bez uprzednio występujących ASCVD lub bez innych czynników ryzyka powinni być traktowani jako pacjenci wysokiego ryzyka (siła rekomendacji: I, poziom dowodów: C). • U pacjentów z HeFH oraz z ASCVD (z bardzo wysokim ryzykiem) zalecane jest leczenie polegające na $\geq 50\%$ redukcji LDL-C względem wartości podstawowej (końcowe LDL-C <1,4 mmol/l, <55 mg/dl) (I, A). • Jeżeli efekt terapii statynami w najwyższych możliwych dawkach jest niewystarczający, należy rozważyć leczenie w skojarzeniu z ezetymibem (I, B). • W ramach prewencji pierwotnej należy rozważyć $\geq 50\%$ redukcję LDL-C względem wartości podstawowej (końcowe LDL-C <1,4 mmol/l, <55 mg/dl) u pacjentów z HeFH i bardzo wysokim ryzykiem (IIa, C). • W przypadku braku uzyskania zamierzonego efektu leczenia maksymalną tolerowaną dawką statyn w skojarzeniu z ezetymibem zaleca się leczenie inhibitorami PCSK9 (I, C).

	<p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • I - Dowód i/lub ogólna zgodność o skuteczności i użyteczności terapii • II – Przeczące sobie dowody i/lub różnice w opiniach na temat skuteczności i użyteczności terapii • IIIa – wysoki poziom dowodów wpływa korzystnie na treść rekomendacji • IIIb – użyteczność lub skuteczność terapii jest słabiej potwierdzona dowodami/opiniami • III – Dowody lub ogólna zgodność o braku skuteczności lub efektywności, lub w niektórych przypadkach szkodliwości danej terapii. <p><i>Poziomy dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • A – dane pochodzące z wielu badań randomizowanych lub meta-analiz • B – dane pochodzące z pojedynczego badania randomizowanego lub dużego badania nierandomizowanego • C – konsensus ekspertów lub małe badania, badania retrospektywne
Zapobieganie ASCVD	
ACC/AHA 2019	Terapia statynami jest leczeniem pierwszej linii w pierwotnej prewencji ASCVD u pacjentów z podwyższonym LDL-C (>190 mg/dl), u pacjentów z cukrzycą typu 2 w wieku od 40 do 75 lat oraz pacjenci z wysokim ryzykiem ASCVD.
Kaiser Permanente 2020	Pacjenci 40-75 lat z LDL-C 70-189 mg/dl oraz cukrzycą – zaleca się rozpocząć lub kontynuować leczenie statynami o umiarkowanej intensywności. Pacjenci z LDL-C >190 mg/dl – zaleca się rozpocząć lub kontynuować leczenie statynami o wysokiej intensywności.

W przedstawionych powyżej wytycznych klinicznych podkreśla się stosowanie statyn, również w skojarzeniu z innymi statynami, a w przypadku niezadowolającego efektu leczenia również w skojarzeniu z ezetymibem i inhibitorami PCSK-9. Efektem końcowym leczenia powinno być zmniejszenie początkowego LDL-C o co najmniej 50% (końcowe LDL-C <1,4 mmol/l, <55 mg/dl). Wytyczne dotyczące zapobiegania ASCVD przedstawiają statyny jako główną opcję terapeutyczną. W przypadku początkowej wartości LDL-C wynoszącej powyżej 190 mg/dl należy rozpocząć leczenie wysokiej intensywności, przy wartościach niższych zaleca się leczenie o intensywności umiarkowanej. Żadne z odnalezionych dokumentów nie wskazują inklisiranu jako technologii stosowaną w omawianym wskazaniu. Może być to spowodowane stosunkowo niedawną rejestracją inklisiranu w Europie – w grudniu 2020 roku.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Stanowisko ekspertów w zakresie efektów związanych z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawanych za istotne klinicznie punkty końcowe

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
Istotny klinicznie punkt końcowy	Choroby sercowo-naczyniowe są najczęstszą przyczyną zgonów a hiperlipidemia jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka tych schorzeń. Zmniejszenie stężenia LDL-cholesterolu powoduje istotne zmniejszenie ryzyka zachowania a tym samym obniża odsetek zgonów, hospitalizacji i inwalidztwa.	Kolejny epizod niedokrwienny- zawał serca, konieczność rewaskularyzacji, udar mózgu, incydent kliniczny choroby tętnic obwodowych, nagle zatrzymanie krążenia niezakończony zgonem, zgon.
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Wytyczne ESC z 2021 roku wzmocniły rolę leczenia hipercholesterolemii i w przypadkach pacjentów z wysokim ryzykiem ch s-n zalecają obniżenie stężenia LDL-cholesterolu nawet do 40-50 mg/dl. Podkreślono, że każde obniżenie tego stężenia powoduje istotne obniżenie zachorowania na ch s-n.	Brak jakiegokolwiek incydenty wymienionego w rubryce „Istotny klinicznie punkt końcowy”.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min.

Zdrow. poz. 2022.18), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są, w ramach programu lekowego B 101:

- alirokumab (preparat Praluent);
- ewolokumab (preparat Repatha).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
alirokumab							
Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	2 wstrzykiwacze	05909991236618	1778,11	1867,02	1867,02	bezpłatny	0
ewolokumab							
Repatha, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg	2 wstrzykiwacze	05909991224370	1700,14	1785,15	1785,15	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
alirokumab ewolokumab	"Leki o zbliżonym mechanizmie działania do inkalisiranu, zarejestrowane w podmiotowym wskazaniu, refundowane w Polsce w ramach programu lekowego."	Zgodnie z wytycznymi HTA Agencji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Wnioskowane jest finansowanie inkalisiranu w ramach programu lekowego B.101 i wnioskodawca jako komparatory przyjął wszystkie technologie medyczne dostępne w ramach wspomnianego programu lekowego, co w opinii Analityków Agencji jest prawidłowym rozwiązaniem.

4. Ocena analizy klinicznej

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

W trakcie ustalania treści PL, w ramach którego ma być refundowana oceniana technologia medyczna, zapisano rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla leków aktualnie finansowanych w populacji docelowej (alirokumab i ewolokumab). W związku z powyższym, zgodnie z zapisami zaakceptowanego przez MZ: PL B.101 „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inkalisiraniem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, dla całej populacji docelowej wniosku, będą dostępne aktywne formy terapii (w tym u pacjentów nietolerujących statyn oraz z rozpoznaniem zawału mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 24 miesięcy – którzy wcześniej nie mogli być włączani do PL B.101). Ze względu na m.in. ww. różnice w stosunku do obecnie obowiązującego programu B.101., wyniki w analizach farmakoekonomicznych, załączonych do przedmiotowego wniosku refundacyjnego przedstawiano oddzielnie dla populacji pacjentów kwalifikujących się i niekwalifikujących się do obowiązującego PL B.101 (zgodnie z treścią z przed uzgodnień, przeprowadzonych w trakcie prac nad przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym). Podstawą dla przedmiotowej oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Leqvio jest dokument uzgodnionego programu lekowego, zgodnie z treścią którego, dla całej populacji docelowej jest dostępne aktywne leczenie. W związku z czym, w celu zachowania przejrzystości AWA, w dokumencie Agencji przedstawiono efekty oceny analiz farmakoekonomicznych wnioskodawcy, odnoszących się do pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego PL, zgodnie z jego zaakceptowaną przez MZ treścią.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy była „ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania inkalisiranu (Leqvio) w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH, ang. heterozygous familial hypercholesterolemia) lub z bardzo wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD, ang. atherosclerotic cardiovascular disease).”

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną i LDL >100 mg/dl.*	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotkach.	Brak uwag.
	Dorośli pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i poziomem LDL-C >100 w prewencji wtórnej (tj. z przebyłym zawałem serca diagnozowanym inwazyjnie, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego).		Brak uwag.
Interwencja	Inkalisiran (Leqvio) 284 mg inkalisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.	Inkalisiran podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym.
Komparatory	Alirokumab (Praluent) – dawka dostosowywana indywidualnie. Ewolokumab (Repatha) - 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu.	Alirokumab lub ewolokumab podawane w innych dawkach niż zarejestrowana.	Brak uwag.
Punkty końcowe	W zakresie skuteczności: • zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej poziomu cholesterolu LDL,	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • skorygowana w czasie procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w poziomie cholesterolu LDL, • średnia bezwzględna zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości początkowej, • skorygowana w czasie bezwzględna redukcja LDL-C od wartości początkowej, • zmiany poziomów PCSK9, cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny B i C-HDL, • jakość życia. <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem, • poważne zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. 		
Typ badań	<p>Badania z grupą kontrolną. Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.</p>	<p>Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.</p>	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline, Embase, Cochrane Library oraz naukowych bazach danych. Jako datę wyszukiwania podano 06.07.2021.

W opinii analityków Agencji strategię wyszukiwania opracowano poprawnie poprzez połączenie słów kluczowych dla interwencji, komparatora oraz populacji. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH oraz Emtree. W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby, ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej). Nie przedstawiono stopnia zgodności między analitykami dla przeglądu abstraktów w ramach wyszukiwania badań pierwotnych. Wskazano jedynie iż: "(...) w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu".

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase, Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 17.01.2022 r.

W wyniku wyszukiwania aktualizującego analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe prace, które powinny zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy. Odnalezione przez analityków Agencji publikacje zostały uwzględnione w Analizie Klinicznej wnioskodawcy, przekazanej w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonych wyszukiwań nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię medyczną (inklisiran) z przyjętymi komparatorami (alirokumab i ewolokumab), w związku z czym w ramach AKL przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera, z uwzględnieniem standardowej terapii jako wspólny komparator.

Pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną (FH)

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dla subpopulacji pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią, włączono 6 pierwotnych badań z randomizacją, w tym:

- 1 badanie porównujące inklisiran z standardową terapią (ORION-9);
- 1 badanie porównujące ewolokumab z standardową terapią (RUTHERFORD-2);
- 4 badania porównujące alirokumab z standardową terapią (ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, o ODYSSEY HIGH FH, ODYSSEY LONG TERM).

Pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dla subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym włączono 8 pierwotnych badań z randomizacją, w tym:

- 3 badania porównujące inklisiran z standardową terapią (ORION-1, ORION-10, ORION-11);
- 1 badanie porównujące ewolokumab z standardową terapią (FOURIER);
- 5 badań porównujących alirokumab z standardową terapią (ODYSSEY CHOICE I; ODYSSEY COMBO I, ODYSSEY KT, ODYSSEY LONG TERM (z którego uwzględniono wyniki dla subpopulacji pacjentów z ASCVD), ODYSSEY OUTCOMES).

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono także 5 opracowań wtórnych: Brandts 2021, Talasz 2021, Cordero 2020, Khan 2020, Du 2019. Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną ocenianej technologii medycznej. W AKL wnioskodawcy przedstawiono następujące uzasadnienie: „*Niezidentyfikowanie opracowań z zakresu efektywności praktycznej nie dziwi w obliczu faktu, iż inklisiran stanowi nowy lek, dopiero niedawno zarejestrowany, a część badań klinicznych z projektu badawczego ORION jest nadal w toku. Oznacza to, że jest jeszcze zbyt wcześnie, aby można było określić efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki.*”

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W niniejszej AWA przedstawiono szczegółowy opis badań dotyczących wnioskowanej technologii medycznej (inklisiran): ORION-9 dla pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią oraz ORION-1, ORION-10, ORION-11 dla pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Szczegółowy opis badań dla komparatorów znajduje się w Aneksach 5-9 AKL wnioskodawcy.

W poniższej tabeli przedstawiono opis wskazanych badań.

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Rodzinna hipercholesterolemia			
ORION-9 (Raal 2020a, Raal 2020b) <u>Źródło finansowania:</u> Badanie sponsorowane przez Medicines Company	Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe (46 ośrodków w 8 krajach) badanie trzeciej fazy; Hipoteza badawcza: superiority Okres obserwacji: 540 dni; Interwencje: <ul style="list-style-type: none"> • Inklisiran 300 mg lub • placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym w 1, 90, 270 i 450 dniu terapii;	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • Wywiad w kierunku HeFH z rozpoznaniem HeFH na podstawie testów genetycznych; i/lub udokumentowana historia nieleczonego poziomu LDL-C > 190 mg/dl i wywiad rodzinny w kierunku FH, podwyższony poziom cholesterolu lub wczesna choroba serca, która może wskazywać na FH; • Stosowanie diety niskotłuszczowej; 	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej poziomu cholesterolu LDL w dniu 510, - skorygowana w czasie procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w poziomie cholesterolu LDL między dniem 90 i 540. <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> - średnia bezwzględna zmiana poziomu LDL-C w stosunku do

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> Poziom LDL-C ≥ 100 mg/dl (2,6 mmol/l); Poziom triglicerydów na czczo ≤ 400 mg/dl (4,5 mmol/l); Współczynnik filtracji kłębuszkowej > 30 ml/min/1,73 m² na podstawie oszacowania stopnia filtracji kłębuszkowej (eGFR) przy użyciu metodologii Cockcroft Gault; Pacjenci otrzymujący statyny powinni otrzymywać maksymalną tolerowaną dawkę; Pacjenci nieprzyjmujący statyn muszą mieć udokumentowaną nietolerancję na wszystkie dawki co najmniej dwóch różnych statyn; Pacjenci otrzymujący terapie obniżające stężenie lipidów (takie jak statyna i/lub ezetymib) powinni przyjmować stabilne dawki przez ≥ 30 dni przed badaniem przesiewowym. <p><u>Liczba pacjentów</u> N=482 Interwencja: n=242 Komparator: n=240</p>	<p>wartości początkowej w dniu 510,</p> <ul style="list-style-type: none"> - skorygowana w czasie bezwzględna redukcja od wartości początkowej między dniem 90 i 540, - zmiany poziomów PCSK9, cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny B i C-HDL, - bezpieczeństwo.
Pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym			
<p>ORION-1 (Ray 2017) <u>Źródło finansowania:</u> Badanie sponsorowane przez Medicines Company</p>	<p>Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe (54 ośrodki w Ameryce Północnej i Europie) badanie drugiej fazy; Hipoteza badawcza: b.d. Okres obserwacji: 360 dni; Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inklisiran 300 mg w dniu 1, Placebo w dniu 1; Inklisiran 300 mg w dniu 1 i 90 Placebo w dniu 1 i 90; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci płci męskiej i żeńskiej w wieku ≥ 18 lat. Wywiad w kierunku miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej lub ekwiwalentów ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (cukrzyca typu 2, rodzinna hipercholesterolemia, w tym osoby, u których 10-letnie ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego oceniono przez skalę Framingham lub odpowiednik). Cholesterol LDL w surowicy ≥ 70 mg/dl u pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub ≥ 100 mg/dl u pacjentów z ekwiwalentem ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej podczas włączania do badania. Triglicerydy na czczo < 400 mg/dl podczas badania przesiewowego. Obliczony współczynnik przesączania kłębuszkowego > 30 ml/min na podstawie oszacowanej filtracji kłębuszkowej ocenianej przy zastosowaniu standardowej lokalnej metodologii klinicznej. Pacjenci otrzymujący statyny mieli otrzymywać maksymalnie tolerowaną dawkę. Pacjenci otrzymujący terapie hipolipemizujące (takie jak statyna i/lub ezetymib) mieli przyjmować stabilną dawkę przez ≥ 30 dni przed badaniem przesiewowym bez planowanej zmiany leczenia 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej poziomu cholesterolu LDL w dniu 180. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosunek pacjentów uzyskujących określone cele poziomemu LDL-C, - zmiany poziomów PCSK9, cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny B i C-HDL, - bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		lub dawki podczas udziału w badaniu. <ul style="list-style-type: none"> Chętni i zdolni do wyrażenia świadomej zgody przed rozpoczęciem procedur i chęć przestrzegania wszystkich wymaganych procedur badawczych. <u>Liczba pacjentów:</u> N=123 Interwencja: n=61 Komparator: n=62	
ORION-10 (Cordero 2020, Ray 2020, Ray 2020a, Ray 2020b, Ray 2021) <u>Źródło finansowania:</u> Badanie sponsorowane przez Medicines Company	Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe (ok. 175 ośrodków w Ameryce Północnej) badanie trzeciej fazy. Hipoteza badawcza: superiority Okres obserwacji: 540 dni; Interwencje: <ul style="list-style-type: none"> Inklisiran 284 mg lub placebo, podawane we wstrzyknięciu podskórnym w dniu 1, 90, a następnie co 6 miesięcy przez okres 540 dni;	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat; Pacjenci z historią ASCVD (CHD, CVD lub PAD) lub w badaniu ORION-11 z odpowiednikami ryzyka ASCVD (cukrzyca typu 2, rodzinna hipercholesterolemia (FH), w tym pacjenci, u których 10-letnie ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego oszacowane przez Framingham Risk Score for Cardiovascular Disease lub jego odpowiednik ma docelowy poziom LDL-C < 100 mg/dl); Poziom LDL-C w surowicy $\geq 1,8$ mmol/l (≥ 70 mg/dl) u pacjentów z ASCVD lub $\geq 2,6$ mmol/l (≥ 100 mg/dl) dla osób z równoważnym ryzykiem ASCVD w badaniach przesiewowych; Poziom triglicerydów na czczo $< 4,52$ mmol/l (< 400 mg/dl) podczas badania przesiewowego; Współczynnik filtracji kłębuszkowej > 30 ml/min/1,73 m² oszacowany na podstawie szacunkowej wielkości filtracji kłębuszkowej (eGFR) przy użyciu metodologii Cockcroft Gault; Pacjenci otrzymujący statyny powinni otrzymywać maksymalną tolerowaną dawkę; maksymalna tolerowana dawka jest definiowana jako maksymalna dawka statyny, którą można przyjmować nie doświadczając działań niepożądanych; Pacjenci nieotrzymujący statyny muszą mieć udokumentowaną nietolerancję wszystkich dawek co najmniej dwóch różnych statyn; Pacjenci stosujący terapie obniżające stężenie lipidów (takie jak statyna i/lub ezetymib) powinni stosować stabilną dawkę przez ≥ 30 dni przed badaniem przesiewowym bez planowanej zmiany leczenia lub zmiany dawki w czasie udziału w badaniu; <u>Liczba pacjentów</u> N=1561 Interwencja: n=781 Komparator: n=780	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej poziomu cholesterolu LDL w dniu 510, skorygowana w czasie procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w poziomie cholesterolu LDL między dniem 90 i 540. <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> średnia bezwzględna zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości początkowej w dniu 510, skorygowana w czasie bezwzględna redukcja od wartości początkowej między dniem 90 i 540, zmiany poziomów PCSK9, cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny B i C-HDL, bezpieczeństwo.
ORION-11 (Cordero 2020, Ray 2020, Ray	Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo,	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat; 	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> zmiana procentowa w stosunku do wartości

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
2020a, Ray 2020b, Ray 2021) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Badanie sponsorowane przez Medicines Company	wielośrodkowe (ok. 175 ośrodków w Ameryce Północnej) badanie trzeciej fazy. Hipoteza badawcza: superiority Okres obserwacji: 540 dni; Interwencje: <ul style="list-style-type: none"> • Inklisiran 284 mg lub • placebo, podawane we wstrzyknięciu podskórnym w dniu 1, 90, a następnie co 6 miesięcy przez okres 540 dni;	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z historią ASCVD (CHD, CVD lub PAD) lub w badaniu ORION-11 z odpowiednikami ryzyka ASCVD (cukrzyca typu 2, rodzinna hipercholesterolemia (FH), w tym pacjenci, u których 10-letnie ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego oszacowane przez Framingham Risk Score for Cardiovascular Disease lub jego odpowiednik ma docelowy poziom LDL-C <100 mg/dl); • Poziom LDL-C w surowicy $\geq 1,8$ mmol/l (≥ 70 mg/dl) u pacjentów z ASCVD lub $\geq 2,6$ mmol/l (≥ 100 mg/dl) dla osób z równoważnym ryzykiem ASCVD w badaniach przesiewowych; • Poziom triglicerydów na czczo <4,52 mmol/l (<400 mg/dl) podczas badania przesiewowego; • Współczynnik filtracji kłębuszkowej >30 ml/min/1,73 m² oszacowany na podstawie szacunkowej wielkości filtracji kłębuszkowej (eGFR) przy użyciu metodologii Cockcroft Gault; • Pacjenci otrzymujący statyny powinni otrzymywać maksymalną tolerowaną dawkę; maksymalna tolerowana dawka jest definiowana jako maksymalna dawka statyny, którą można przyjmować nie doświadczając działań niepożądanych; • Pacjenci nieotrzymujący statyny muszą mieć udokumentowaną nietolerancję wszystkich dawek co najmniej dwóch różnych statyn; • Pacjenci stosujący terapie obniżające stężenie lipidów (takie jak statyna i/lub ezetymib) powinni stosować stabilną dawkę przez ≥ 30 dni przed badaniem przesiewowym bez planowanej zmiany leczenia lub zmiany dawki w czasie udziału w badaniu; <u>Liczba pacjentów</u> N=1617 Interwencja: n=810 Komparator: n=807	wyjściowej poziomu cholesterolu LDL w dniu 510, - skorygowana w czasie procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w poziomie cholesterolu LDL między dniem 90 i 540. <u>Drugorzędowe:</u> - średnia bezwzględna zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości początkowej w dniu 510, - skorygowana w czasie bezwzględna redukcja od wartości początkowej między dniem 90 i 540, - zmiany poziomów PCSK9, cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny B i C-HDL, - bezpieczeństwo.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach Aneks 5-9 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym. Jakość badań randomizowanych została sprawdzona za pomocą oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook (rozdz. 2.10. AKL wnioskodawcy). Włączone do AKL wnioskodawcy opracowania wtórne oceniono za pomocą AMSTAR II (Aneks 11. AKL wnioskodawcy). Natomiast badania jednoramienne zostały ocenione za pomocą skali NICE (rozdz. 14.14. AKL wnioskodawcy). Zastosowane metody oceny jakości badań są zgodne z polskimi wytycznymi HTA (wytycznymi AOTMiT). Podane poniżej oceny zostały zweryfikowane przez analityka Agencji.

Badania ORION-9, ORION-10 oraz ORION-11 charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich analizowanych obszarach. Badanie ORION-1 oceniono jako mogące nieść pewne ograniczenia jeśli

chodzi o ryzyko błędu systematycznego w domenie: zaślepienie oceny efektów. Ocena tego parametru jest niemożliwa ze względu na brak danych w publikacjach.

Metodologia przeglądów systematycznych: Brandts 2021, Talasz 2021, Cordero 2020, Khan 2020, Du 2019, oceniona według skali AMSTAR II, została oceniona jako niska.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania wg wnioskodawcy

Badanie	Rodzaj błędu						
	Procedura randomizacji	Utajenie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
Pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną (FH)							
ORION-9	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym							
ORION-1	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie
ORION-10	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
ORION-11	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną (FH)

- „W badaniu ORION-9 pacjenci w grupie aktywnego leczenia otrzymywali inkalisiran w dawce 300 mg, a nie w zarejestrowanej dawce 284 mg, (...)”;
- „W badaniu ODYSSEY HIGH FH kryterium kwalifikacji był wyjściowy poziom LDL-C ≥ 160 mg/dl, co znacznie odstaje od pozostałych badań, gdzie wyjściowy zakres musiał wynosić ≥ 100 mg/dl lub ≥ 70 mg/dl. Wyniki tego badania zdecydowano się uwzględnić w ramach analizy wrażliwości, tj. przedstawiono wariant z uwzględnieniem i bez uwzględnienia tego badania”;
- „Ze względu na heterogeniczność badań odstąpiono od przedstawiania statystyk oraz przeprowadzania porównań w zakresie bezpieczeństwa leczenia – dane zestawiono ze sobą jedynie w postaci tabelarycznej oraz opisano”;
- „Częściowo uwzględniono dane nieopublikowane, cl. Podejście takie miało na celu lepsze dopasowanie punktów czasowych oceny z badania dla inkalisiranu do tych w badaniach dla komparatora i tym samym zwiększenie wiarygodności analizy”;
- „W przypadku porównania inkalisiranu z ewolokumabem po stronie ewolokumabu zdecydowano się uwzględnić badanie RUTHERFORD-2, w którym wyniki raportowane są jako pochodzące z 12. tygodnia analizy – ze względu na brak dłuższego horyzontu obserwacji w badaniu zdecydowano się przedstawić wyniki dla 12. tygodnia – nieuwzględnienie ww. wyników skutkowało by brakiem możliwości przedstawienia porównania inkalisiranu i ewolokumabu w tej populacji i z tego względu zdecydowano się na prezentację dostępnych danych mimo ich ograniczeń”;
- „Nie zidentyfikowano porównania inkalisiranu z ezetymibem w monoterapii ani danych dla subpopulacji, mogących umożliwić analizę leku w populacji pacjentów nietolerujących statyn. Na użytek analizy przyjęto w takim przypadku porównanie ze standardową opieką zdefiniowaną jako wysokie dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem, co stanowi ograniczenie niniejszej analizy”;
- „Heterogeniczność badań określono jako znaczną, co może rzutować na wyniki analizy”.

Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (ASCVD):

- „Nie zidentyfikowano badań dokładnie odpowiadających kryteriom włączenia, z tego względu zdecydowano się uwzględnić w analizie badania odpowiadające szerszym kryteriom włączenia, gdyż restrykcyjne przestrzeganie kryteriów włączenia skutkowało by brakiem włączenia jakichkolwiek badań.(...)”;
- „W części zidentyfikowanych badań (FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES) włączano pacjentów w wieku ≥ 40 lat, co jest częściowo pokrywające się z kryteriami programu lekowego, które uwzględniają pacjentów w wieku ≥ 18 lat. Należy mieć jednak na uwadze, iż zgodnie ze statystykami występowania zawałów serca w Polsce, średni wiek pacjentów z zawałem serca wynosi powyżej 60. roku życia (według danych pochodzących z polskiego rejestru TERCET, do którego włączano pacjentów bez ograniczenia wiekowego, częstość występowania zawału serca STEMI lub NSTEMI wyniosła odpowiednio

66 i 63 lata), w związku z tym zawężenie populacji do pacjentów powyżej 40. roku życia nie powinno negatywnie rzutować na uzyskane wyniki.”;

- „We wszystkich uwzględnionych badaniach nie wszyscy pacjenci stosowali ezetymib.”;
- „W części badań dla ewolokumabu analizowano dawkę 420 mg co 4 tygodnie, podczas gdy w Polsce refundowana jest dawka 140 mg co 2 tygodnie. Badania, w których pojawia się wyłącznie dawka 420 mg co 4 tygodnie wykluczano z analizy, natomiast w przypadku badań, w których uwzględniano obie dawki, do analizy włączano jedynie grupę z dawkowaniem 140 mg co 2 tygodnie. W przypadku badania FOURIER obie dawki były analizowane łącznie, w ramach jednej grupy, jednak należy mieć na uwadze, iż ChPL ewolokumabu wskazuje na równoważność kliniczną tych dawek, a nieuwzględnienie dawki 420 mg co 4 tygodnie nie wynika z faktu odmiennego działania, a jedynie z tego, iż dawka ta nie jest objęta refundacją w ramach programu lekowego.”;
- „W badaniu ODYSSEY CHOICE I i ODYSSEY LONG TERM w kryteriach wykluczenia pacjentów znalazł się zapis dotyczący wystąpienia zawału mięśnia sercowego w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania. Wcześniejszy zawał miało ok. 81% w badaniu FOURIER (ostatnie 3 lata), oraz 19% w badaniu ODYSSEY OUTCOMES (ostatni rok).”;
- „Ze względu na heterogeniczność badań odstąpiono od przedstawiania statystyk oraz przeprowadzania porównań w zakresie bezpieczeństwa leczenia – dane zestawiono ze sobą jedynie w postaci tabelarycznej oraz opisano.”;
- „Częściowo uwzględniono dane nieopublikowane, dostarczone przez firmę Novartis. Podejście takie miało na celu lepsze dopasowanie punktów czasowych oceny z badania dla inklsiranu do tych w badaniach dla komparatora i tym samym zwiększenie wiarygodności analizy.”;
- „W badaniu ODYSSEY OUTCOMES ocena wyników badania była przeprowadzona w odmiennych punktach czasowych niż w pozostałych badaniach, z tego względu zdecydowano o uwzględnieniu ww. badania w ramach analizy wrażliwości, tj. przedstawiono wariant analizy z uwzględnieniem i bez uwzględnienia tego badania.”;
- „W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano badanie ORION-1, porównujące inklsiran ze standardową terapią. Badanie było 2. fazy i jego podstawowym celem było porównanie ze sobą różnych dawek inklsiranu (w tym dawek niezarejestrowanych). Co więcej, w badaniu porównywano dwie grupy pacjentów, z których jedna przyjęła wyłącznie jedną dawkę inklsiranu, natomiast druga przyjęła 2 dawki. Z tego względu do analizy zdecydowano się włączyć wyłącznie wyniki dla grupy 2 dawek i wyłącznie ocenę w 180. dniu analizy, gdyż zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego po tym okresie powinna nastąpić kolejna dawka leczenia. Ze względu na heterogeniczność badania w stosunku do pozostałych badań, jego odmienną konstrukcję oraz wyraźne różnice pod względem uzyskanych wyników, badanie zdecydowano się uwzględnić w ramach analizy wrażliwości, tj. w zasadniczej części analizy przedstawiono wariant z uwzględnieniem i bez uwzględnienia tego badania, natomiast w zestawieniach wyników podsumowujących analizę, np. w dyskusji i streszczeniu, przedstawiono wyłącznie warianty bez uwzględnienia tego badania z obawy, iż zaburzałoby wiarygodność wyników. Ze względu na wcześniej opisaną niezgodność dawkowania z ChPL powyżej 180. dnia analizy odstąpiono również od uwzględniania badania ORION-1 w ramach analizy bezpieczeństwa.”;
- „W badaniu ORION-1 pacjenci w grupie aktywnego leczenia otrzymywali inklsiran w dawce 300 mg, a nie w zarejestrowanej dawce 284 mg, jednak firma Novartis wskazuje, iż są to dawki równoważne i stosowanie zamiennie.”;
- „Heterogeniczność badań określono jako znaczną, co może rzutować na wyniki analizy.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Nie zidentyfikowano opracowań z zakresu efektywności praktycznej inklsiranu, co jednak nie dziwi w obliczu faktu, iż lek został zarejestrowany niedawno, a część badań klinicznych z programu badawczego ORION jest nadal w toku. Oznacza to, iż jest jeszcze zbyt wcześnie, aby mogły być dostępne wiarygodne dane z zakresu efektywności praktycznej.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego inklisiranu z aktywnymi komparatorami (alirokumab i ewolokumab). Szczegółowe wyniki z badań pierwotnych, oceniających skuteczność aktywnych interwencji względem placebo/terapii standardowej przedstawiono w rozdz. 3.1.1 oraz 3.1.2 AKL wnioskodawcy.

Pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną (FH)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównań pośrednich dla pacjentów z FH. Dane dla inklisiranu pochodzą z badania ORION-9, natomiast dane dla komparatorów pochodzą z badań:

- dla alirokumabu: ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, ODYSSEY HIGH FH oraz ODYSSEY LONG TERM;
- dla ewolokumabu: RUTHERFORD-2.

Dla punktów końcowych „Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej” oraz „Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej”, przedstawiono dwa warianty porównania pośredniego inklisiranu vs alirokumabu: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia badania ODYSSEY HIGH FH, w którym włączano pacjentów z wyższym wyjściowym poziomem cholesterolu LDL niż w pozostałych badaniach. Szczegółowe omówienie wpływu badania ODYSSEY HIGH FH na wyniki porównania przedstawiono w rozdz. 4.1.3.2. AWA.

Tabela 16. Wyniki porównania pośredniego dla populacji pacjentów z FH

Porównanie	Punkt końcowy	Horyzont oceny	Porównanie pośrednie (Bucher 1997)
inklisiran vs alirokumab	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	3,67 (-5,37; 12,71)* 7,20 (-0,46; 14,86)**
	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	78 tyg.	-0,51 (-13,63; 12,61)* 3,90 (-4,88; 12,68)**
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	3,70 (-20,06; 27,46)
	Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	-3,71 (-7,41; -0,01)* -4,17 (-7,96; -0,38)**
	Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej	78 tyg.	-5,40 (-17,73; 6,93)
	Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej	78 tyg.	-2,00 (-15,36; 11,36)
	Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	78 tyg.	-7,80 (-22,71; 7,11)
inklisiran vs ewolokumab	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg. [^]	8,80 (1,39; 16,21)
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg. [^]	21,20 (9,44; 32,96)

* z uwzględnieniem badania ODYSSEY HIGH FH.

** bez uwzględnienia badania ODYSSEY HIGH FH.

[^] z braku innych danych, dla ewolokumabu przyjęto dane z 12. tygodnia.

W populacji z FH, w ramach przeprowadzonego metodą Buchera porównania pośredniego: inklisiran vs alirokumab, wykazano brak IS różnic między ocenianymi interwencjami dla wszystkich analizowanych punktów końcowych. Większość uzyskanych wyników wskazuje na liczbową przewagę inklisiranu (z wyjątkiem zmiany wartości LDL-C).

W populacji z FH, w ramach przeprowadzonego metodą Buchera porównania pośredniego: inklisiran vs ewolokumab, wykazano IS przewagę ewolokumabu dla obu ocenianych punktów końcowych.

Pacjenci z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównań pośrednich dla pacjentów z ASCVD. Dane dla inklisiranu pochodzą z badań: ORION-1, ORION-10 i ORION-11, natomiast dane dla komparatorów pochodzą z badań:

- dla alirokumabu: ODYSSEY CHOICE I, ODYSSEY COMBO I, ODYSSEY KT, ODYSSEY LONG TERM, oraz ODYSSEY OUTCOMES;
- dla ewolokumabu: FOURIER.

Dla punktu końcowego „Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej”, przedstawiono dwa warianty porównania pośredniego inkalisiran vs alirokumab: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia badania ODYSSEY HIGH FH, w którym włączano pacjentów z wyższym wyjściowym poziomem cholesterolu LDL niż w pozostałych badaniach. Szczegółowe omówienie wpływu badań ORION-1 i ODYSSEY OUTCOMES na wyniki porównania przedstawiono w rozdz. 4.1.3.2. AWA.

Tabela 17. Wyniki porównania pośredniego dla populacji pacjentów z ASCVD

Porównanie	Punkt końcowy	Horyzont oceny	Porównanie pośrednie (Bucher 1997)
inklisiran vs alirokumab	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	0,06 (-7,18; 7,30) ^^ ** -1,65 (-12,01; 8,71) ^ ** 0,92 (-4,93; 6,77) ^^ * -0,79 (-10,23; 8,65) ^ *
	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	78 tyg.	0,45 (-4,65; 5,55)
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	1,01 (-16,60; 18,62)
	Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	0,93 (-0,69; 2,55) ** 1,06 (-0,59; 2,71) *
	Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	-2,05 (-9,70; 5,60)
	Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	-1,28 (-10,72; 8,16)
	Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	2,38 (-8,50; 13,26)
inklisiran vs ewolokumab	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	3,55 (-2,55; 9,65) ** 4,41 (0,05; 8,77) *
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	24 tyg.	-0,47 (-5,77; 4,83)

* z uwzględnieniem badania ORION-1;

** bez uwzględnienia badania ORION-1;

^ bez uwzględnieniem badania ODYSSEY OUTCOMES o krótszym horyzoncie niż pozostałe badania;

^^ z uwzględnienia badania ODYSSEY OUTCOMES o krótszym horyzoncie niż pozostałe badania.

W populacji z ASCVD, w ramach przeprowadzonego metodą Buchera porównania pośredniego: inkalisiran vs alirokumab, wykazano brak IS różnic między ocenianymi interwencjami dla wszystkich analizowanych punktów końcowych.

W populacji z ASCVD, w ramach przeprowadzonego metodą Buchera porównania pośredniego: inkalisiran vs ewolokumab, wykazano brak IS dla punktu końcowego „Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej”. Dla punktu końcowego „Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej”, w wariacie uwzględniającym wyniki badania ORION-1 w ramieniu inkalisiranu, wykazano IS różnic na korzyść komparatora. W wariacie bez uwzględnienia badania ORION-1, nie wykazano IS różnic między ocenianymi interwencjami.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W związku z wysoką heterologicznością badań uwzględnionych w AKL wnioskodawcy, nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego dla profilu bezpieczeństwa analizowanych technologii lekowych. W AKL wnioskodawcy przedstawiono zestawienie numerycznych wartości dla poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych.

Pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną (FH)

inklisiran vs alirokumab

Odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane były zbliżone pomiędzy badaniem dla inkalisiranu i badaniami dla alirokumabu i wynosiły 76,8% w grupie inkalisiranu badania ORION-9 oraz od 70,8% do 81,7% w grupach interwencji w badaniach dla alirokumabu. Poważne zdarzenia niepożądane występowały u 7,5% pacjentów w grupie inkalisiranu i od 9,0% do 18,7% w grupach alirokumabu.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe w przypadku grupy inkalisiranu występowały z częstością 4,1%, natomiast w grupach alirokumabu – od 1,2/5 do 8,3%. Najczęściej odnotowywanym zdarzeniem niepożądany we wszystkich analizowanych badaniach była reakcja w miejscu wstrzyknięcia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 18, AKL wnioskodawcy, str. 71.

inklisiran vs ewolokumab

Odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane wynosiły 76,8% w grupie inklisiranu badania ORION-9 oraz 55% w grupie ewolokumabu w badaniu RUTHERFORD-2. Poważne zdarzenia niepożądane występowały u 7,5% pacjentów w grupie inklisiranu i 3% w grupie ewolokumabu.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe w przypadku grupy inklisiranu występowały z częstością 4,1%, natomiast w grupie ewolokumabu – od 2%. Najczęściej odnotowywanym zdarzeniem niepożądanym w obu analizowanych badaniach była reakcja w miejscu wstrzyknięcia.

Należy zwrócić uwagę, iż występują znaczące różnice w horyzoncie czasowym oceny bezpieczeństwa między badaniem ORION-9 i RUTHERFORD-2 (72 tyg. vs 12 tyg.), co może mieć wpływ na większą ilość raportowanych zdarzeń niepożądanych dla inklisiranu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 21, AKL wnioskodawcy, str. 75.

Pacjenci z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD)

inklisiran vs alirokumab

Odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane były zbliżone pomiędzy badaniem dla inklisiranu i badaniami dla alirokumabu i wynosiły 73,5%-74,8% w grupach inklisiranu badań ORION-10 i ORION-11 oraz od 61,8% do 82,5% w grupach interwencji w badaniach dla alirokumabu. Poważne zdarzenia niepożądane występowały u ponad 22% pacjentów w grupach inklisiranu i od 9,8% do 24,9% w grupach alirokumabu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 29, AKL wnioskodawcy, str. 87.

inklisiran vs ewolokumab

Odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane wynosiły 73,5%-82,7% w grupach inklisiranu badań ORION-10 i ORION-11 oraz 77,4% w grupie ewolokumabu w badaniu FOURIER. Poważne zdarzenia niepożądane występowały u ponad 22% pacjentów w obu grupach inklisiranu i 24,8% w grupie ewolokumabu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 32, AKL wnioskodawcy, str. 92.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych nowych badań pierwotnych dotyczących ocenianej technologii.

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

W AKL wnioskodawcy podano, że przeprowadzono wyszukiwanie na stronach europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA), polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA), holenderskiej bazy Lareb, brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA), europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports), australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Jako datę ostatniego wyszukiwania wskazano 19.02.2021. na żadnej z powyższych stron nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa inklisiranu.

W ramach wyszukiwania własnego, przeprowadzonego w dniu 22.02.2022 r., analitycy Agencji nie odnaleźli żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących inklisiranu.

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Jedynymi działaniami niepożądanymi związanymi z inklisiraniem były działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia (8,2%).

4.3. Komentarz Agencji

Celem AKL wnioskodawcy była „ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania inklisiranu (Leqvio) w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH, ang. heterozygous familial hypercholesterolemia) lub z bardzo wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD, ang. atherosclerotic cardiovascular disease).

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami tj. alirokumabem i ewolokumabem. Nie odnaleziono również badań oceniających skuteczność praktyczną ocenianej technologii medycznej.

W ramach AKL przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą Buchera, z uwzględnieniem standardowej terapii jako wspólny komparator. Dla większości analizowanych punktów końcowych wykazano brak zachodzenia IS różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

W związku z wysoką heterologicznością badań uwzględnionych w AKL wnioskodawcy, nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego dla profilu bezpieczeństwa analizowanych technologii lekowych. W AKL wnioskodawcy przedstawiono zestawienie numerycznych wartości dla poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych. Oceniona na tej podstawie częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla analizowanych interwencji, jest porównywalna.

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.

W trakcie ustalania treści PL, w ramach którego ma być refundowana oceniana technologia medyczna, zapisano rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla leków aktualnie finansowanych w populacji docelowej (alirokumab i ewolokumab). W związku z powyższym, zgodnie z zapisami zaakceptowanego przez MZ: PL B.101 „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inkalisiraniem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, dla całej populacji docelowej wniosku, będą dostępne aktywne formy terapii (w tym u pacjentów nietolerujących statyn oraz z rozpoznaniem zawału mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 24 miesięcy – którzy wcześniej nie mogli być włączani do PL B.101). Ze względu na m.in. ww. różnice w stosunku do obecnie obowiązującego programu B.101., wyniki w analizach farmakoekonomicznych, załączonych do przedmiotowego wniosku refundacyjnego przedstawiano oddzielnie dla populacji pacjentów kwalifikujących się i niekwalifikujących się do obowiązującego PL B.101 (zgodnie z treścią z przed uzgodnień, przeprowadzonych w trakcie prac nad przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym). Podstawą dla przedmiotowej oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Leqvio jest dokument uzgodnionego programu lekowego, zgodnie z treścią którego, dla całej populacji docelowej jest dostępne aktywne leczenie. W związku z czym, w celu zachowania przejrzystości AWA, w dokumencie Agencji przedstawiono efekty oceny analiz farmakoekonomicznych wnioskodawcy, odnoszących się do pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego PL, zgodnie z jego zaakceptowaną przez MZ treścią.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy było „określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem preparatu Leqvio (inklisiran), tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu zaburzeń lipidowych u dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym.”

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA, ang cost-minimisation analysis).

Porównane interwencje

Inklisiran w porównaniu z alirokumabem oraz ewolokumabem – inhibitory PCSK9 refundowane w ramach PL B.101.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie CMA uwzględniono dożywny horyzont analizy (pacjenci żyją 100 lat), który różnił się w zależności od analizowanej subpopulacji pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Uwzględniony horyzont czasowy

Populacja	Wyjściowy wiek [lata]	Uwzględniony horyzont czasowy [lata]
Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL		
Pacjenci z HeFH prewencja wtórna	57	43
Pacjenci z HeFH prewencja pierwotna	50	50
Pacjenci z ASCVD (pacjenci z MI w ciągu 0-1 lat)	64	36
Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL		

Populacja		Wyjściowy [lata]	wiek	Uwzględniony horyzont czasowy [lata]
Pacjenci tolerujący statyny	Pacjenci z ASCVD (pacjenci z MI w ciągu 1-2 lat)	64		36
Pacjenci nietolerujący statyn	Pacjenci z HeFH prewencja wtórna	57		43
	Pacjenci z HeFH prewencja pierwotna	58		42
	Pacjenci z ASCVD (pacjenci z MI w ciągu 0-2 lat)	68		32

Dyskontowanie

W ramach CMA uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model analizy minimalizacji kosztów

Analizę minimalizacji kosztów wykonano za pomocą własnoręcznie wykonanego przez wnioskodawcę modelu ekonomicznego w programie Microsoft Excel. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę ilorazu kosztu i efektu, w której przyjął założenia z CMA. W modelu uwzględniono parametry dotyczące charakterystyki pacjentów, parametry dotyczące prawdopodobieństwa zgonu oraz podwyższonego ryzyka zgonu w analizowanych subpopulacjach pacjentów, dane z zakresu odsetka pacjentów przerywających leczenie, dane kosztowe (koszt inkisiranu i technologii opcjonalnych, koszt podania leczenia) oraz wartości użyteczności wykorzystane w celu przeprowadzenia analizy CUR. Szacunki ilorazu kosztu i efektu oparto na wartościach użyteczności specyficznych dla polskiej populacji oraz danych dotyczących spadku użyteczności w przypadku pacjentów z ASCVD. W analizie uwzględniono dożywni horyzont obserwacji, który różnił się w zależności od analizowanej subpopulacji pacjentów (długość poszczególnych horyzontów została przedstawiona w Tabeli 14.). Długość cyklu w modelu przyjęto jako 2 tygodnie, tj. zgodnie z częstotliwością dawkowania alirokumabu i ewolokumabu. Ze względu na krótką długość cyklu przyjętą w modelu (2 tygodnie) w obliczeniach nie uwzględniono korekty połowy cyklu..

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca w drodze przeszukiwania baz medycznych nie odnalazł badań klinicznych lub praktycznych, udowadniających wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad komparatorami. Biorąc pod uwagę wyniki porównania pośredniego przedstawionego w AKL wnioskodawcy oraz w rozdziale 4.2 niniejszej AWA, wskazujące na brak różnic w efektywności klinicznej, wnioskodawca zdecydował się zastosować analizę minimalizacji kosztów w ramach AE. W modelu wnioskodawcy uwzględniono następujące parametry kliniczne:

- śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- śmiertelność z przyczyn nie sercowo-naczyniowych;
- ryzyko zgonu w analizowanych populacjach pacjentów;
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia.

Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych

Dane dotyczące śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych zaczerpnięto ze strony WHO, na której raportowano liczbę zgonów w danym kraju z podziałem na przyczynę zgonu, wiek oraz płeć. Dane pochodzą z 2019 roku.

Tabela 19. Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych — dane ze strony WHO

Grupa wiekowa	Liczba zgonów z przyczyn CV w 2019 roku		Liczebność populacji		Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn CV	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
0-4	0,004	0,004	964,314	914,496	0,0004%	0,0004%
5-14	0,008	0,006	1985,077	1889,528	0,0004%	0,0003%
15-29	0,164	0,056	3245,527	3111,817	0,0051%	0,0018%
30-49	2,968	0,718	5879,252	5616,957	0,0505%	0,0128%
50-59	6,422	1,712	2277,815	2375,265	0,2819%	0,0721%

Grupa wiekowa	Liczba zgonów z przyczyn CV w 2019 roku		Liczebność populacji		Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn CV	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
60-69	17,231	6,851	2360,657	2794,700	0,7299%	0,2452%
70+	50,398	86,291	1647,897	2824,469	3,0583%	3,0551%

CV — sercowo-naczyniowy (ang. cardiovascular); WHO — World Health Organisation.

Śmiertelność z przyczyn nie sercowo-naczyniowych

Dane dotyczące śmiertelności z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe opracowano na podstawie danych dotyczących śmiertelności oraz danych dotyczących śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w ogólnej populacji Polski. Dane pochodzą z GUS z 2020 r.

Ryzyko zgonu

Ze względu na niezidentyfikowanie danych dla populacji polskiej, w modelu wykorzystano dane raportowane dla pacjentów z Europy. W przypadku pacjentów po zawale serca, zidentyfikowano dwie prace, w których raportowano dane dotyczące zwiększonego ryzyka zgonu w populacji pacjentów po zawale serca względem populacji ogólnej (Norgaard 2010, Schmidt 2016). Jednak tylko w jednej z nich (Norgaard 2010) raportowano wpływ zawału serca na zgon z przyczyn ogólnych oraz z przyczyn CV, w związku z czym w modelu wykorzystano jedynie dane z tego badania. Poniżej przedstawiono podsumowanie danych z badania Norgaard 2010.

Tabela 20. Ryzyko zgonu w populacji pacjentów po zawale serca względem populacji ogólnej

Grupa	0-1 rok*	1-3 lata	3-5 lata
	RR (95 % CI)	RR (95 % CI)	RR (95 % CI)
Zgon z przyczyn ogólnych[^]			
M	5,24 (5,06 - 5,43)	1,47 (1,39 - 1,55)	1,46 (1,32 - 1,62)
K	7,84 (7,56 - 8,12)	2,02 (1,91 - 2,15)	1,8 (1,6 - 2,02)
M+K**	6,26 (6,04 - 6,49)	1,69 (1,59 - 1,79)	1,59 (1,43 - 1,78)
Średnia z lat 1-3 i 3-5		1,64 (1,51 - 1,78)	
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych			
M	8,9 (8,56 - 9,26)	2,14 (2 - 2,28)	2,1 (1,86 - 2,34)
K	13,39 (12,88 - 13,92)	2,92 (2,72 - 3,13)	2,77 (2,42 - 3,17)
M+K**	10,67 (10,26 - 11,09)	2,45 (2,28 - 2,61)	2,36 (2,08 - 2,67)
Średnia z lat 1-3 i 3-5		2,41 (2,18 - 2,64)	
Zgon z przyczyn nie sercowo-naczyniowych (dane oszacowane na podstawie ryzyka zgonu z przyczyn ogólnych i ryzyka zgonu z przyczyn CV)			
M+K**	5,25 (5,07 - 5,43)	1,46 (1,36 - 1,58)	-

CI — przedział ufności (ang. *confidence interval*); CV — sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); K — kobiety; M — mężczyźni; RR — wskaźnik częstości (ang. *rate ratio*).

* Dane raportowane dla grupy pacjentów nieobejmującej pacjentów z niewydolnością serca oraz niewydolnością nerek — analiza wrażliwości z badania Norgaard 2010; ** Wartości oszacowane przy uwzględnieniu, że kobiety stanowią 39%, natomiast mężczyźni pozostałe 61% — podział płci w badaniu Norgaard 2010.

[^] Dane wykorzystane w celu oszacowania prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn nie-CV

W przypadku pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, zidentyfikowano dwie prace, w których raportowano dane dotyczące zwiększonego ryzyka zgonu w populacji pacjentów z FH względem populacji ogólnej (Mundal 2017, Humphries 2018). W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie danych uwzględnionych w modelu CMA.

Tabela 21. Ryzyko zgonu w populacji pacjentów z HeFH.

Badanie	SMR (95% CI)
Zgon z przyczyn ogólnych (takie same dane przyjęto w przypadku zgonu z przyczyn nie-CV, tj. brak zwiększonego ryzyka zgonu z przyczyn nie CV względem populacji ogólnej)	
Mundal 2017	0,89 (0,78 – 1,03)
Humphries 2018	1,07 (0,85 – 1,32)
Średnia wartość z obu badań	0,98 (0,82 – 1,18)
Dane uwzględnione w modelu	1
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	
Mundal 2017	1,20 (0,09 – 1,46)
Humphries 2018	2,27 (1,49 – 3,30)

Badanie	SMR (95% CI)
Średnia wartość z obu badań (uwzględniona w modelu)	1,74 (1,24 – 2,38)

CI — przedział ufności (ang. confidence interval); CV — sercowo-naczyniowy (ang. cardiovascular); HeFH — heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. heterozygous familial hypercholesterolemia); SMR — standaryzowany współczynnik śmiertelności (ang. standardised mortality ratio).

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia

Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia przyjęto na podstawie danych raportowanych w badaniach ORION-9/-10/-11. Zarówno w przypadku ramienia inklisiranu, jak i analizowanych inhibitorów PCSK9, przyjęto taki sam odsetek pacjentów przerywających rocznie leczenie wymienionymi substancjami. Danych dotyczących odsetka pacjentów przerywających leczenie, nie różnicowano również w zależności od analizowanej populacji pacjentów. Odsetek pacjentów przerywających leczenie w horyzoncie analizowanych badań był zbliżony we wszystkich trzech wskazanych badaniach. W ramach analizy podstawowej uwzględniono średni odsetek pacjentów przerywających leczenie w trzech analizowanych badaniach. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant minimalny i maksymalny rocznego prawdopodobieństwa przerwania leczenia.

Tabela 22. Odsetek pacjentów przerywających rocznie leczenie

Liczba pacjentów otrzymujących inklisiran	Liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie	Horyzont badania [dni]	Odsetek pacjentów przerywających leczenie w horyzoncie badania	Odsetek pacjentów rocznie przerywających leczenie
Badanie ORION-10				
781	48*	540	6,15%	4,20%
Badanie ORION-11				
810		540		
Badanie ORION-9				
242	6*	540	2,48%	1,68%
Wartość uwzględniono w analizie podstawowej, średnia ważona liczbą pacjentów				
Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości, wariant minimalny				1,68%
Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości, wariant maksymalny				4,20%

* Dane z suplementu do głównej publikacji (Figure S2); ** Dane od wnioskodawcy (w suplemencie do głównej publikacji, nie przedstawiono danych dla inklisiranu)

W modelu CMA uwzględniono również prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku skuteczności leczenia. Brak skuteczności leczenia został zdefiniowany jako redukcja stężenia LDL-C o <30% w stosunku do wartości wyjściowej po 3 miesiącach leczenia. W badaniach dla inklisiranu nie raportowano wyników dla oceny przeprowadzonej po 3 miesiącach leczenia, natomiast raportowano wyniki dla oceny przeprowadzonej po 150 lub 180 dniach. W związku z faktem, że dane przedstawione w ChPL wskazują, że inklisiran obniża poziom LDL-C już po 3 miesiącach leczenia i utrzymuje się w całym horyzoncie analizy przyjęcie dłuższych okresów, nie wpływa na wyniki.

Tabela 23. Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności

Liczba pacjentów otrzymujących inklisiran	Horyzont	Średnia procentowa zmiana poziomu LDL-C względem wartości wyjściowej	SD	Prawdopodobieństwo zmiany poziomu LDL-C <30%*
Badanie ORION-1, ITT				
59	180	52,6	17,64	9,04%
Badanie ORION-9, ITT				
242	150	45,50	24,20	24,77%
Badanie ORION-10, ITT				
781	150	59,50	26,4	12,40%
Badanie ORION-11, ITT				
810	150	45,90	47,9	36,21%
Wartość uwzględniono w analizie podstawowej, średnia ważona liczbą pacjentów				24,07%
Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości, wariant minimalny				9,04%

Liczba pacjentów otrzymujących inklisiran	Horyzont	Średnia procentowa zmiana poziomu LDL-C względem wartości wyjściowej	SD	Prawdopodobieństwo zmiany poziomu LDL-C <30%*
Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości, wariant maksymalny				36,21%

ITT — *intention to treat*, LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

* Wartości wyznaczone w oparciu o rozkład normalny.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt substancji czynnych (inklisiran, alirokumab, ewolokumab);
- koszt podania leczenia.

Jedynie powyżej wymienione kategorie, różnicują porównywane interwencje.

Koszt interwencji

Leqvio stosowany jest w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym w dawce 284 mg: pierwszy raz, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy. W związku z powyższym w modelu uwzględniono 3 podania w pierwszym roku oraz po 2 podania w kolejnych latach.

Tabela 24. Koszt preparatu Leqvio

Nazwa, postać i dawka leku	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu brutto (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Cena NFZ za 1 podanie (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty komparatorów

Koszty dla komparatorów opracowano na podstawie danych z najnowszych opublikowanych przetargów. W ramach analizy uwzględniono schematy dawkowanie zgodne z zapisami PL B.101. Zgodnie z zapisem obowiązującego programu lekowego, zalecana dawka alirokumabu to 150 mg podawane co 2 tygodnie. Natomiast zalecana dawka ewolokumabu to 140 mg podawane co 2 tygodnie.

Tabela 25. Koszt jednego oddania komparatorów

Nazwa produktu	Koszt jednego podania [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Koszt podania leczenia

Inklisiran, alirokumab i ewolokumab są lekami podawanymi podskórnymi. Zgodnie z ChPL inklisiran jest przeznaczony do podawania przez personel medyczny. W analizach przyjęto, że lek będzie podawany w warunkach ambulatoryjnych. Alirokumab i ewolokumab może być podawany samodzielnie przez pacjenta po odpowiednim przeszkoleniu. W związku z powyższym, w modelu CMA przyjęto, że pierwsze podanie alirokumabu/ewolokumabu następuje w warunkach ambulatoryjnych, natomiast kolejne podania realizowane są już samodzielnie przez pacjenta, co daje zerowy koszt podania.

Tabela 26. Koszt podania

Interwencja	Nazwa i kod świadczenia	Koszt świadczenia [PLN]	
Inklisiran (wszystkie podania)	5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	
Alirokumab, ewolokumab	Pierwsze podanie	5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16
	Kolejne podania	-	0
Leczenie standardowe	-	0	

Użyteczności stanów zdrowia

Bazowe wartości użyteczności zaczerpnięto z badania Golicki 2021 tj. uwzględniono wartości użyteczności raportowane dla populacji ogólnej — polskie normy populacyjne jakości życia dla EQ-5D-5L. Przedstawione wartości zostały podzielone w zależności od przedziału wiekowego.

Tabela 27. Polskie normy populacyjne jakości życia dla EQ-5D-5L.

Wiek	Wartość użyteczności
18–24	0,9830
25–34	0,9750
35–44	0,9670
45–54	0,9350
55–64	0,9000
65–74	0,8600
75+	0,7600

Do wartości użyteczności dla populacji, zastosowano następnie mnożniki reprezentujące spadek użyteczności wynikający z wyjściowej charakterystyki analizowanej subpopulacji pacjentów.

Tabela 28. Mnożniki uwzględnione w modelu CMA

Populacja	Analiza podstawowa (Golicki 2021)	Analiza wrażliwości (równanie Ara 2010)
HeFH prewencja wtórna	0,868	0,919
ASCVD w 1. roku (pacjenci z MI)*	0,715	0,765
ASCVD w 2.+ roku (pacjenci z MI)*	0,863	0,906
HeFH prewencja pierwotna	1	1

ACS — ostry zespół wieńcowy (ang. acute coronary syndrome); CV — sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular); ASCVD — choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym; HeFH — heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.

* W modelu CMA, w przypadku subpopulacji pacjentów z ASCVD, uwzględniono pacjentów z MI w ciągu ostatniego roku przed włączeniem do modelu. Wartości użyteczności zróżnicowano w zależności od czasu jaki minął od zdarzenia CV, tj. w przypadku pierwszego roku zastosowano mnożnik dla MI w pierwszym roku, w przypadku kolejnych lat uwzględniono mnożniki dla MI w kolejnych latach.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach zostaną zaprezentowane wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W modelu CMA wnioskodawcy zastosowano nieprawidłową formułę, wpływającą na wyniki dyskontowania kosztów analizowanych substancji czynnych. W modelu wnioskodawcy obniżenie kosztu substancji o 5% następuje dopiero na początku trzeciego roku uwzględnionego horyzontu czasowego. Analitycy Agencji wprowadzili modyfikację modelu w taki sposób, aby dyskontowanie następowało stopniowo od pierwszego cyklu całkowitego horyzontu czasowego modelu (na początku drugiego roku koszty wynoszą 95% wartości pierwotnej). Powyższa zmiana wpłynęła na wyniki, obniżając całkowite koszty o ok 4%.

Wszystkie niżej przedstawione wyniki zostały obliczone z uwzględnieniem dyskontowania zgodnego z wytycznymi HTA AOTMiT.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Porównanie inkalisiranu z alirokumabem i ewolokumabem (CMA) - pacjenci z HeFH

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej CMA - porównanie z alirokumabem i ewolokumabem

[Redacted content]

Porównanie inklisanu z alirokumabem i ewolokumabem (CMA) - pacjenci z ASCVD

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej CMA - porównanie z alirokumabem i ewolokumabem

[Redacted content]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

[Redacted content]

Porównanie inklisanu z alirokumabem i ewolokumabem (CMA) - pacjenci z HeFH

[Redacted content]

[Redacted content]

Porównanie inklisanu z alirokumabem i ewolokumabem (CMA) - pacjenci z ASCVD

[Redacted content]

[Redacted content]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości wyników CMA. Poniżej przedstawiono wszystkie wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości. Wartości skrajne przedstawiono pogrubioną czcionką.

Porównanie inklisiranu z alirokumabem i ewokolumabem (CMA) - pacjenci z HeFH



[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]

Porównanie inklisanu z alirokumabem i elokokumabem (CMA) – pacjenci z ASCVD

[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]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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	Przegląd systematyczny został przeprowadzony prawidłowo, z prawidłowym wykorzystaniem słów kluczowych oraz operatorów logicznych Boyla.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy.
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	Przeprowadzono dyskontowanie kosztów w CMA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości dla wyników CMA.

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

1. „W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano badań, które idealnie spełniłyby wszystkie kryteria włączenia wyróżnione we wnioskowanym programie lekowym, tj. w zidentyfikowanych badaniach (w przypadku pacjentów tolerujących statyny) nie wszyscy pacjenci stosowali wysokie dawki statyn w połączeniu z ezetymibem (w badaniu ORION-9, ezetymib stosowało 53% pacjentów, w badaniu ORION-10: 10%, natomiast w ORION-11: 7%), w przypadku badań ORION-10/-11 nie wszyscy pacjenci mieli zawał serca, który wystąpił w ciągu 24 miesięcy przed włączeniem do badania (zawał serca nie stanowił kryterium włączenia do analizowanych badań, ponadto w przypadku badania ORION-11: 13% pacjentów nie miało ASCVD, tj. miało ekwiwalenty ASCVD), ponadto do badania ORION-10/-11 (w przypadku pacjentów z ASCVD) włączano pacjentów z poziomem LDL-C ≥ 70 mg/dl. Należy podkreślić, że restrykcyjne przestrzeganie kryteriów włączenia skutkowałoby brakiem włączenia jakichkolwiek badań, a badania ORION-9/-10/-11, stanowią jedyne źródło danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa inkisiranu we wnioskowanych populacjach pacjentów. Dane z powyżej wymienionych badań (dane demograficzne pacjentów, dane z zakresu skuteczności inkisiranu) uwzględniono w modelu CMA (jak i modelu CUA). Ponadto, należy podkreślić, że w zakresie wyjściowych danych demograficznych uwzględnionych w modelu CMA (jak i modelu CUA), wykorzystano dane z poziomu pacjentów z badań dla inkisiranu i poszczególne cechy pacjentów z badań dla inkisiranu (poziom LDL-C, rodzaj terapii stosowanej przed włączeniem do badania, czy też współwystępowania ASCVD/ekwiwalentów ryzyka ASCVD) zdefiniowano tak, aby uzyskać dane demograficzne dla pacjentów jak najbardziej zbliżonych do zapisów wnioskowanego/aktualnie obowiązującego PL. Przy czym w przypadku niektórych subpopulacji, przy uwzględnieniu wszystkich cech, niewielka liczba pacjentów z badań ORION-9/-10/-11 spełniła wszystkie kryteria. W przypadku modelu CMA dla wszystkich subpopulacji, liczba pacjentów wyniosła >20 ..”
2. „W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnych adekwatnych badań, w których raportowano dane z zakresu podwyższonego ryzyka zgonu w analizowanych populacjach pacjentów względem ogólnej populacji w Polsce. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ze względu na niezidentyfikowanie danych specyficznych dla polskich pacjentów, w modelu wykorzystano dane raportowane dla pacjentów z Europy. Przy czym należy podkreślić, że w toku przeszukiwania baz danych, zidentyfikowano pracę w której porównano m.in. zgony z przyczyn CV, zgony z przyczyn nie CV i zgony z przyczyn ogólnych w populacji polskiej względem populacji z innych krajów europejskich [Parma 2019]. W Parma 2019, wykazano, że śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, z przyczyn nie sercowo-naczyniowych jak i z przyczyn ogólnych jest porównywalna w populacji polskiej względem populacji z innych krajów europejskich. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, dane raportowane dla innych krajów europejskich, można uznać za reprezentatywne dla polskiej populacji.”
3. „Dane dotyczące śmiertelności z przyczyn CV, raportowano dla szerokich zakresów wieku pacjentów, w celu uzyskania dokładniejszych danych (danych dla każdego roku życia), do danych ze strony WHO dopasowano modele regresji, które jak najlepiej odzwierciedlały dane raportowane na stronie WHO

(modele regresji wielomianowej). W przypadku kilku danych (w przypadku mężczyzn dane dla wieku 1-9 lat oraz w przypadku kobiet dane dla wieku 12-27 lat) oszacowanych przy pomocy regresji wielomianowej uzyskano ujemne wartości, w takim przypadku w ostatecznych kalkulacjach, przyjęto, że prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosi 0% (0% zastosowano do wszystkich danych oszacowanych dla początkowych lat życia, tj. dla danych 0-9 lat w przypadku mężczyzn oraz danych 0-27 lat w przypadku kobiet). Należy podkreślić, że ze względu na fakt, że analizę przeprowadzono w populacji dorosłych pacjentów i uwzględniając wiek wejściowy pacjentów (minimum 45 lat), dane, w przypadku których przyjęto 0% prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn CV, nie są wykorzystywane w ramach niniejszej analizy.”

4. „W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnej pracy, w której raportowano wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w ramach niniejszej analizy. W kilku zidentyfikowanych badaniach, raportowano wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia, przy czym w żadnym badaniu nie wyszczególniono wartości użyteczności w zależności od czasu jaki minął od danego zdarzenia sercowo-naczyniowego, tj. w modelu CMA (pacjenci z ASCVD) jak i modelu CUA wartości użyteczności w przypadku MI, UA i udaru wyszczególniono w zależności od czasu jaki minął od danego zdarzenia. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy, wartości użyteczności przyjęto za autorami modelu CUA, tj. mnożniki reprezentujące spadek użyteczności wynikający z wyjściowej charakterystyki analizowanej subpopulacji pacjentów oraz mnożniki reprezentujące spadek użyteczności, wynikający z wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego oszacowano w oparciu o badanie Ara 2010. Podobne podejście zastosowali również autorzy modelu dla alirokumabu, który został zweryfikowany przez agencję NICE [NICE TA393]. „
5. „W przypadku parametru dotyczącego odsetka pacjentów przerywających leczenie (roczne przerwanie leczenia, przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności), przyjęto takie same dane dla inklisiranu jak i dla analizowanych inhibitorów PCSK9. Odsetek pacjentów przerywających leczenie oszacowano w oparciu o dane raportowane w badaniach dla inklisiranu. Ze względu na porównywalny profil skuteczności i bezpieczeństwa inklisiranu oraz uwzględnionych inhibitorów PCSK9, powyższe założenie można uznać za słuszne.”
6. „Zgodnie z definicją zawartą we wnioskowanym/obowiązującym PL, brak skuteczności leczenia definiowany jest jako redukcja stężenia LDL-C o <30% w stosunku do wartości wyjściowej po 3 miesiącach leczenia. Odsetek pacjentów, u których redukcja stężenia LDL-C wynosi <30% w stosunku do wartości wyjściowej wyznaczono w oparciu o dane raportowane dla punktu końcowego dotyczącego procentowej zmiany wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej (dane z badania ORION-1/-9/-10/-11). W badaniach dla inklisiranu, nie raportowano wyników dla oceny przeprowadzonej po 3 miesiącach leczenia (w badaniu ORION-1, takie dane raportowano na wykresie, przy czym brak parametrów zmienności uniemożliwił ich wykorzystanie w analizie), natomiast raportowano wyniki dla oceny przeprowadzonej po 150 dniach, czy też 180 dniach w przypadku badania ORION-1 (około 5 miesiąc leczenia). Wyniki raportowane dla powyższego punktu czasowego uwzględniono w celu oceny odsetka pacjentów z redukcją LDL-C <30% względem wartości wyjściowej. Dane przedstawione w ChPL (zbiorowe dane ze wszystkich badań III fazy dla inklisiranu), wskazują, że inklisiran obniża poziom LDL-C już po trzech miesiącach leczenia i ta redukcja utrzymuje się w całym horyzoncie analizy. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, przyjęcie danych dla 150/180 dnia zamiast danych dla 90 dnia, nie wpływa na wyniki.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę minimalizacji-kosztów, jako uzasadnienie wskazując wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach AKL, w którym wykazano brak istotnie statystycznych różnic w skuteczności ocenianych interwencji.. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy. W AE wnioskodawcy, jako komparatory dla inklisiranu uwzględniono wszystkie leki stosowane w ramach programu lekowego B.101. Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W sposób szczegółowy omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

W modelu CMA wnioskodawcy zastosowano nieprawidłową formułę, wpływającą na wyniki dyskontowania kosztów analizowanych substancji czynnych, o czym wnioskodawca został poinformowany pismem, dotyczącym

uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych. W ramach odpowiedzi dostarczono model zaktualizowany, lecz ponownie zaimplementowany sposób dyskontowania nie był zgodny z zaleceniami zawartymi w wytycznych HTA AOTMiT. W modelu wnioskodawcy obniżenie kosztu substancji o 5% następuje dopiero na początku trzeciego roku uwzględnionego horyzontu czasowego. Analitycy Agencji wprowadzili modyfikację modelu w taki sposób, aby dyskontowanie następowało stopniowo od pierwszego cyklu całkowitego horyzontu czasowego modelu (na początku drugiego roku koszty wynoszą 95% wartości pierwotnej). Powyższa zmiana wpłynęła na wyniki, obniżając całkowite koszty o ok 4%.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano z Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień złożenia wniosku. Dane te zgodne są z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA (Obwieszczenie z 21 lutego 2022 r.).

Dane wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano wszystkie niepewne parametry modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez podstawienie wartości zerowych dla składowych kosztowych i cen. Wnioskodawca wskazał, że przeprowadzona walidacja potwierdziła poprawność modelu.

Przeprowadzono analizę minimalizację kosztów, w której przyjęto porównywalną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa porównywanych terapii w związku z czym odstąpiono od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej. W wyniku przeglądu systematycznych opublikowanych analiz ekonomicznych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, która posłużyłaby do przeprowadzenia walidacji konwergencji

5.3.4. Obliczenia własne Agencji



Analiza podstawowa

Porównanie inkليسiranu z alirokumabem i ewolokumabem (CMA) - pacjenci z HeFH

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej CMA - porównanie z alirokumabem i ewolokumabem

[Redacted]

Porównanie inklisiranu z alirokumabem i ewolokumabem (CMA) - pacjenci z ASCVD

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej CMA - porównanie z alirokumabem i ewolokumabem

[Redacted]				

[Redacted]

Analiza progowa

Porównanie inklisiranu z alirokumabem i ewolokumabem (CMA) - pacjenci z HeFH

[Redacted]

[Redacted]

Porównanie inklisiranu z alirokumabem i ewolokumabem (CMA) - pacjenci z ASCVD

[Redacted]

[Redacted]

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę minimalizacji-kosztów w celu przeprowadzenia porównania inklisiranu z alirokumabem i ewokolumabem [Redacted]

[Redacted]

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.

W trakcie ustalania treści PL, w ramach którego ma być refundowana oceniana technologia medyczna, zapisano rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla leków aktualnie finansowanych w populacji docelowej (alirokumab i ewolokumab). W związku z powyższym, zgodnie z zapisami zaakceptowanego przez MZ: PL B.101 „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inkalisiraniem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, dla całej populacji docelowej wniosku, będą dostępne aktywne formy terapii (w tym u pacjentów nietolerujących statyn oraz z rozpoznaniem zawału mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 24 miesięcy – którzy wcześniej nie mogli być włączani do PL B.101). Ze względu na m.in. ww. różnice w stosunku do obecnie obowiązującego programu B.101., wyniki w analizach farmakoekonomicznych, załączonych do przedmiotowego wniosku refundacyjnego przedstawiano oddzielnie dla populacji pacjentów kwalifikujących się i niekwalifikujących się do obowiązującego PL B.101 (zgodnie z treścią z przed uzgodnień, przeprowadzonych w trakcie prac nad przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym). Podstawą dla przedmiotowej oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Leqvio jest dokument uzgodnionego programu lekowego, zgodnie z treścią którego, dla całej populacji docelowej jest dostępne aktywne leczenie. W związku z czym, w celu zachowania przejrzystości AWA, w dokumencie Agencji przedstawiono efekty oceny analiz farmakoekonomicznych wnioskodawcy, odnoszących się do pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego PL, zgodnie z jego zaakceptowaną przez MZ treścią.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy „było oszacowanie wpływu na budżet NFZ, w przypadku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Leqvio (inklisiran) w leczeniu zaburzeń lipidowych u dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH, ang. heterozygous familial hypercholesterolemia) lub z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym (ASCVD, ang. arteriosclerotic cardiovascular disease”.

W AWB wnioskodawcy przedstawiono jedynie analizę z perspektywy płatnika publicznego, wskazując brak istotnego współpłacenia przez pacjenta – wnioskowana jest refundacja w ramach Programu Lekowego B.101. Przekazany wraz z AWB wnioskodawcy model elektroniczny nie pozwala na oszacowanie oraz przedstawienie wydatków z perspektywy wspólnej (uwzględniającej NFZ i pacjenta). Ze względu na różnice w podejściach analitycznych oraz w danych wejściowych dotyczących obu subpopulacji wskazanych we wniosku, wnioskodawca dostarczył Agencji AWB w postaci dwóch arkuszy kalkulacyjnych Excel – po jednym dotyczącym subpopulacji HeFH oraz ASCVD. Następnie w ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca dostarczył model BIA z uwspólnionymi wynikami dla obu subpopulacji.

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

W AWB wnioskodawcy porównano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której produkt leczniczy Leqvio (inklisiran) nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, natomiast pacjenci z populacji docelowej przyjmują leczenie w ramach obowiązującego programu lekowego tzn. terapię ewolokumabem lub alirokumabem. Dla subpopulacji ASCVD warianty minimalny, najbardziej prawdopodobny oraz maksymalny reprezentowane są przez różne odsetki pacjentów przerywających leczenie – założenia te zostały przedstawione w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. Dla subpopulacji HeFH dodatkowo przyjęto zmienną liczebność populacji docelowej.

Scenariusz nowy zakłada wprowadzenie do refundacji leku Leqvio w ramach uzgodnionego zapisu programu lekowego B.101. Scenariusz nowy, analogicznie do scenariusza istniejącego, został przedstawiony w wariantach zakładających różne odsetki pacjentów przerywających leczenie, różne udziały inkalisiranu na rynku (dla ASCVD) oraz różną liczebność populacji docelowej (wszystkie trzy zmienne dla subpopulacji HeFH) – według określonych przez wnioskodawcę wariantów minimalnego, najbardziej prawdopodobnego oraz maksymalnego.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy w AWB wnioskodawcy przedstawiono warianty minimalne oraz maksymalne dla

przedstawionych scenariuszy. Nie przedstawiono analizy wrażliwości, dzięki której można by było wykluczyć wpływ przedstawionych przez wnioskodawcę zmiennych i założeń na treść wnioskowania.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową w analizie podstawowej AWB wnioskodawcy stanowią dorośli pacjenci „z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową) lub dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną wraz z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów, u których nie można osiągnąć stężenia LDL-C będącego celem terapii w wyniku stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny lub
- samodzielnie bądź w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów nietolerujących statyn lub u pacjentów, u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.”

Wnioskodawca przedstawił dane z badania na reprezentatywnej grupie dorosłych Polaków (WOBASZ II), zgodnie z którym hipercholesterolemia występowała u 70,3% mężczyzn i 64,3% kobiet. Wykazano w tym badaniu, że 6% pacjentów było świadomych swojej choroby i stosowało skuteczne leczenie – 17% było świadomych o swojej chorobie, lecz nie stosowało leczenia, a 15% było poddanych nieskutecznej terapii. Drugie badanie na populacji polskiej – NATPOL – wykazało rozpowszechnienie hipercholesterolemii na poziomie 61,1%, z których 10,9% było skutecznie leczonych, 22,4% było świadomych swojej choroby, ale nie stosowało leczenia i 8,1% pacjentów stosowało terapie, które okazały się być nieskuteczne. Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi od 1 530 tys. do 3 110 tys. osób.

Populację docelową, wskazaną we wniosku, stanowią dwie subpopulacje:

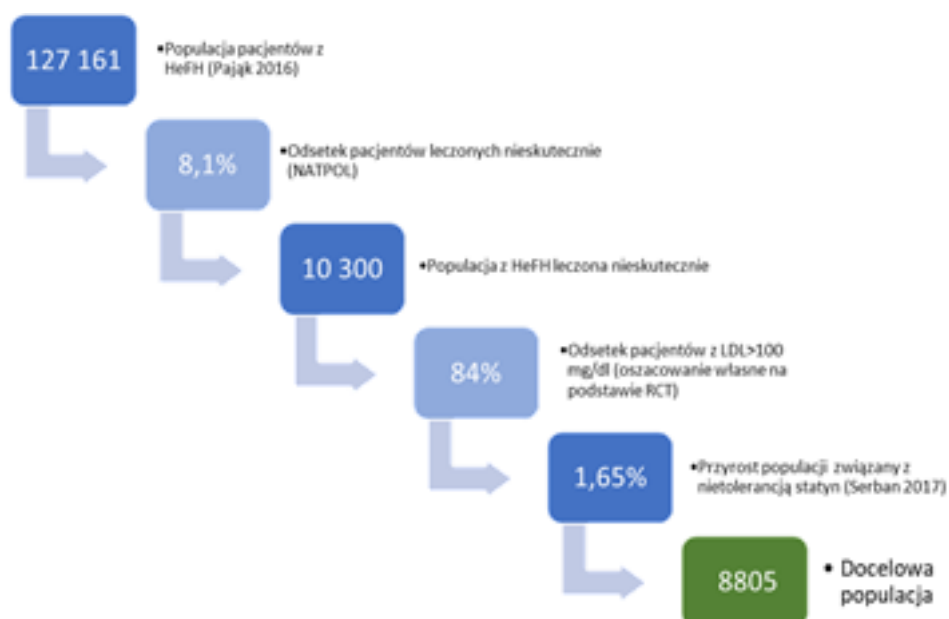
- dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH, ang. heterozygous familial hypercholesterolemia) oraz
- dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD, ang. arteriosclerotic cardiovascular disease).

Charakterystykę tych subpopulacji opisano szczegółowo w APD wnioskodawcy oraz w kryteriach włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (HeFH)

Szacuje się, że postać heterozygotyczna występuje u 1 na 200 urodzeń – postać homozygotyczna zaś jest rzadsza – występuje 1 na 300 000 urodzeń¹. Wnioskodawca liczebność dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym czystej hipercholesterolemii (ICD-10 E78.0) oparł na danych na lata 2012-2017 przedstawionych przez Agencję w AWA do zlecenia BIP 148/2017. Zgodnie z wynikami meta-analizy Pająk 2016 w Polsce, odsetek występowania szacuje się od 0,40% (0,23%-0,54%), co stanowi ok 127 tys. osób (w przedziale od 77 tys. do 169 tys.). Przyjmując założenie o odsetku występowania z badania Pająk 2016 oraz o odsetku nieskutecznego leczenia hipercholesterolemii z badania NATPOL, około 10 300 pacjentów z HeFH jest w Polsce leczonych nieskutecznie. Wnioskowaną populację stanowią pacjenci z poziomem LDL > 100 mg/dl. Zgodnie z badaniami klinicznymi opisującymi inkalisiran oraz inhibitory PCSK-9 w HeFH przekroczony poziom LDL stwierdzany jest u 84% wszystkich pacjentów. Populację poszerzono o dodatkowe 1,65% - chorych nietolerujących statyn. Zgodnie z powyższym docelową populację stanowić będzie 8 805 osób.

¹ http://hipercholesterolemia.com.pl/FH_definicja_patofizjologia_rozpoznanie,54, data dostępu: 19.01.2022 r.



Rysunek 1. Oszacowana populacja docelowa - HeFH

Choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ASCVD, ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*)

W oszacowaniu populacji uwzględniono kryteria włączenia do programu lekowego, polegające na inwazyjnej diagnozie zawału mięśnia sercowego, który miał wystąpić do 24 miesięcy przed włączeniem do omawianego leczenia. Dane nt. niniejszej populacji oszacowano w oparciu o dane NFZ (świadczenia JGP). Wykorzystano dane z 2019 roku, ze względu na epidemię COVID. Dane zebrane na podstawie wykonywanych procedur w OZW (ostrych zespołach wieńcowych) wskazują, że w 2019 roku leczonych było 82,5 tys. pacjentów. Następnie wnioskodawca skorygował tę liczbę o odsetek śmiertelności szpitalnej oraz śmiertelności w 1. roku po OZW. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.1.2.2 AWB wnioskodawcy. Na podstawie badań EUROSPIRE IV przyjęto odsetek pacjentów, u których założono do leczenia wysokie dawki statyn po ASCVD – wyniosły one 47,9% oraz 35% w odpowiednio 1. i 2. roku. Populacja pacjentów z ASCVD otrzymująca duże dawki statyn będzie równa 62 274 osób. Badanie NATPOL wykazało że 42,6% procent z nich jest leczonych nieskutecznie.

Kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego zakładają trzy subpopulacje pacjentów, dla których dane epidemiologiczne przyjęto z badania TERCET: wcześniejszy zawał mięśnia sercowego i choroba wielonaczyniowa (13,2%); choroba naczyń obwodowych w postaci PAD (12,9%) oraz choroba tętnic mózgowych (udar lub TIA w wywiadzie) (4,3%). Wnioskodawca przyjął, że populację pacjentów ASCVD o LDL-C > 100 mg/dl stanowi 55% całej populacji. Uwzględnił również powiększenie populacji o 1,65%, o pacjentów nietolerujących statyny (na podstawie badania Serban 2017). Populacja docelowa według oszacowań wnioskodawcy będzie równa 4526 pacjentów. Podsumowanie oszacowań populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Podsumowanie oszacowań rocznej liczebności populacji – ASCVD

Opis	Odsetek	1. rok od OZW	2. rok od OZW	Razem
Liczba pacjentów po OZW otrzymująca duże dawki statyn	-	37 067	25 207	62 274
Zawał w wywiadzie i choroba wielonaczyniowa	13,2%	4 898	3 331	8 228
Udar	4,3%	1 592	1 082	2 674
PAD	12,9%	4 784	3 253	8 037
RAZEM	-	11 273	7 66	18 940
Nieskutecznie leczeni	42,6%	4 806	3 268	8 074
LDL-C > 100 mg/dl	55,1%	2 650	1 802	4 453

Nietolerancja statyn	1,65%	2 694	1 832	4 526
----------------------	-------	-------	-------	-------

W celu oszacowania liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana wnioskodawca posłużył się danymi dotyczącymi włączenia pacjentów do leczenia w obowiązującym Programie Lekowym B.101. Wnioskodawca uwzględnił rozszerzenie populacji o pacjentów z LDL w zakresie 100-160 mg/dl oraz o pacjentów nietolerujących statyn. Według danych NFZ w roku 2019 leczonych było 87 pacjentów, a w 2020 roku 118 pacjentów.

Na podstawie założeń przedstawionych w rozdz. 2.1.4.1 AWB wnioskodawcy przyjęto, że dla populacji HeFH, w pierwszym roku decyzji o objęciu refundacją do programu lekowego kwalifikowanych będzie 151 – w drugim 115. Wnioskodawca założył, że inkisiran przejmie 1/3 rynku leków stosowanych w PL oraz wszystkich pacjentów z nietolerancją statyn. *Komentarz analityka Agencji: Zgodnie z zapisem uzgodnionego programu lekowego wszyscy pacjenci z nietolerancją statyn będą leczeni jednym z trzech stosowanych w programie leków. Nie jest to ograniczenie wpływająca na wnioskowanie – zmiana powoduje wzrost lub spadek liczby leczonych o jednego pacjenta.*

Analogicznie na podstawie powyższych danych oraz założeń przedstawionych w rozdz. 2.1.4.2. AWB wnioskodawcy przyjęto, że dla populacji ASCVD w pierwszym roku decyzji o objęciu refundacją do programu lekowego kwalifikowanych będzie 95 i 97 pacjentów, odpowiednio w 1. oraz 2. roku. Dla populacji ASCVD również przyjęto założenie o przejęciu przez inkisiran w 1/3 części rynku stosowanych w programie leków, dodatkowo wszystkich pacjentów z nietolerancją statyn oraz wszystkich pacjentów z OZW między 12 a 24 miesiącem przed włączeniem do PL. *Komentarz analityka Agencji: zgodnie z zapisem uzgodnionego programu lekowego wszyscy pacjenci ze stwierdzonym OZW między 12 a 24 miesiącem przed włączeniem do PL będą leczeni jednym z trzech refundowanych w programie leków. Założenie o przejęciu wszystkich pacjentów przez inkisiran powoduje przeszacowanie populacji leczonej w scenariuszu nowym.*

Koszty

W analizie wpływu na budżet Płatnika uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- leku Leqvio;
- technologii opcjonalnych;
- podania leczenia.

Wnioskodawca przedstawił cenę zbytu netto leku Leqvio na poziomie [redacted], urzędową cenę zbytu i cenę hurtową brutto na poziomie odpowiednio [redacted]. Wnioskowana jest refundacja w ramach programu lekowego – z perspektywy pacjenta lek ma być dostępny bezpłatnie. Prawdopodobnie zaargumentowano utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanego leku. Wysokość limitu finansowania ma być równa cenie hurtowej brutto opakowania Leqvio.

[redacted] Szczegółowy opis oszacowania kosztów stosowania technologii opcjonalnych (ewolokumabu oraz alirokumabu) i kosztów podania leczenia opisano w AE niniejszej AWA oraz w rozdz. analizy ekonomicznej wnioskodawcy. W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie założeń i kosztów ujętych w AWB wnioskodawcy.

Tabela 39. Zestawienie kosztów oraz założeń uwzględnionych w AWB wnioskodawcy.

Parametr	Wartość w analizie	Źródło danych
Dawkowanie inkisiranu	284 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy. Uwzględniono inkisiran stosowany w skojarzeniu z leczeniem standardowym, przy czym w BIA nie uwzględniono kosztów leczenia standardowego, ponieważ jest to parametr, który nie różnicuje porównywanych technologii.	Opracowane na podstawie dawkowania podanego w ChPL Leqvio,
Koszt terapii inkisiranem/koszt jednego podania	[redacted]	Ceny przekazane przez wnioskodawcę

Dawkowanie alirokumabu	150 mg podawane co 2 tygodnie	Zapisy obowiązującego PL B.101.,
Koszt terapii alirokumabem/koszt jednego podania		Dane z przetargów, co umożliwiło uwzględnienie rzeczywistych kosztów ponoszonych na zakup alirokumabu (dane dostarczone przez zamawiającego)
Dawkowanie ewolokumabu	140 mg podawane co 2 tygodnie	Zapisy obowiązującego PL B.101.
Koszt terapii ewolokumabem/koszt jednego podania		Dane z przetargów, co umożliwiło uwzględnienie rzeczywistych kosztów ponoszonych na zakup ewolokumabu (dane dostarczone przez zamawiającego)
Koszt podania leczenia	Inklisiran: 108,16 PLN wszystkie podania Inhibitory PCSK-9: 108,16 PLN koszt pierwszego podania, 0 PLN koszt kolejnych podań	Inklisiran musi być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego, natomiast inhibitory PCSK-9 mogą być podawane samodzielnie przez pacjenta — dane z ChPL. Koszt z zarządzenia Prezesa NFZ Nr 102/2021/DGL

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
	HeFH	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (min; maks)	151 (137; 163)	115 (85; 140)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (mini; maks)		
ASCVD		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	95	97
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		
Razem		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (mini; maks)	246 (232; 258)	212 (182; 233)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (mini; maks)		

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki wspólne dla populacji HeFH i ASCVD przedstawiające sumaryczny wpływ na budżet Płatnika związany z wprowadzeniem leku Leqvio do refundacji w ramach uzgodnionego programu lekowego B.101. Wnioskodawca przedstawił poniższe wyniki w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [tys. PLN]				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty komparatora				
Koszt podania leku				
Koszt sumaryczny				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [redacted]		Perspektywa NFZ [redacted]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz nowy [tys. PLN]				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty komparatora	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt sumaryczny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne [tys. PLN]				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty komparatora	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt sumaryczny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. 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	W oszacowaniach wnioskodawcy uwzględniono dane NFZ oraz dane epidemiologiczne pochodzące z polskich publikacji naukowych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Zgodny z wytycznymi AOTMiT
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	Zgodne obowiązującymi na dzień złożenia wniosku. Zaktualizowane wraz z odpowiedzią na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Zmiany w rynku leków zostały oszacowane na podstawie danych sprzedażowych z PL B.101 z lat poprzednich. [redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Uwzględniono wszystkie dostępne na polskim rynku komparatory – wszystkie leki aktualnie finansowane w ramach PL B.101.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	refundacja w ramach programu lekowego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono warianty maksymalny i minimalny analizy polegające na przedstawieniu alternatywnego odsetka pacjentów przerywających leczenie (HeFH i ASCVD) oraz alternatywnych wartości liczebności populacji docelowej (HeFH).

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- W celu oszacowania wielkości populacji docelowej wykorzystano dane literaturowe i dane ze sprawozdań dotyczących działalności NFZ. W analizie uwzględniono tylko jeden sposób szacowania wielkości populacji docelowej, ze względu na brak adekwatnych, alternatywnych danych;
- niepewność związana z rzeczywistym przejęciem rynku przez wnioskowaną technologię;
- „koszt komparatorów uwzględnionych w analizie opracowano na podstawie danych z przetargów, ze względu na brak dostępu do danych pozwalających na szacowanie rzeczywistych kosztów terapii w 2021 roku”;
- wnioskodawca wykorzystał dane pochodzące z modelu minimalizacji kosztów. Zwraca on również uwagę na brak danych o efektywności praktycznej inkalisiranu.

Ograniczenia zdefiniowane przez analityków Agencji:

W związku z faktem, że wszystkie koszty analizy wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AWB.

- nie przedstawiono w ramach analizy wrażliwości alternatywnych danych związanych z wielkością wnioskowanej populacji, rozpowszechnienia wnioskowanej technologii oraz danych kosztowych pochodzących z innych źródeł niż przetargi;
- wariant maksymalny oraz minimalny dotyczący wielkości populacji wnioskowanej z HeFH polegał na uwzględnieniu wyników oszacowań wzrostu liczebności pacjentów leczonych w Programie Lekowym przedstawionych w analizie minimalizacji kosztów. [redacted];
- dla populacji ASCVD wnioskodawca nie przedstawił w ramach wariantów minimalnego oraz maksymalnego alternatywnych liczebności populacji docelowej, co przekłada się na alternatywny udział inkalisiranu na rynku;
- założenie wnioskodawcy o włączeniu do leczenia inkalisiranem wszystkich pacjentów z nietolerancją statyn oraz z OZW stwierdzonym między 12 a 24 miesiącem od włączenia do PL może prowadzić do istotnego przeszacowania populacji w analizie. Zgodnie z zapisem uzgodnionego programu lekowego pacjenci o wyżej wymienionej charakterystyce mogą być również włączanie do leczenia ewolokumabem oraz alirokumabem. [redacted]

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

W związku z faktem, że wszystkie koszty analizy wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AWB.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości w ramach uzupełnienia analiz w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych.

Należy zwrócić uwagę, że przedstawione założenie analizy wrażliwości jest zgodne z zapisem programu lekowego uzgodnionego z MZ. Poniżej przedstawiono wyniki dla wariantu maksymalnego oraz minimalnego analizy przedstawionej w rozdziale 6.2 niniejszej AWA. Warianty minimalny i maksymalny zostały oparte na niepewności szacunków dotyczących populacji docelowej (dla HeFH) i niepewności przebiegu terapii tj. odsetka pacjentów przerywających leczenie (dla HeFH i ASCVD).

Tabela 43. Wyniki dla wariantów maksymalnego i minimalnego – analiza z uwzględnieniem PCSK-9 w nowej populacji.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
analiza podstawowa [tys. PLN]				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty komparatora				
Koszt podania leku				
Koszt sumaryczny				
wariant maksymalny [tys. PLN]				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty komparatora				
Koszt podania leku				
Koszt sumaryczny				
wariant minimalny [tys. PLN]				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty komparatora				
Koszt podania leku				
Koszt sumaryczny				

Wyniki analizy wrażliwości w AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W toku pracy nad niniejszą AWA uzyskano od NFZ dane dotyczące liczby pacjentów, liczby sprawozdanych jednostek leku (w miligramach) oraz sprawozdane wartości kosztowe z programu lekowego B.101. Stwierdzono spadek kosztu jednostkowego obydwu refundowanych w tym programie substancji: alirokumab o 22,5%, a ewolokumabu o 13%.

Omawiane procedowania zostały przedstawione w raportach OT.4331.14.2020 (alirokumab) oraz OT.4331.5.2019 (ewolokumab). W związku z powyższym,

analicy Agencji zdecydowali się przedstawić w ramach obliczeń własnych wariant przedstawiający całkowity koszt za substancję czynną, zgodny z wartościami sprawozdanymi przez NFZ za rok 2021. W nawiasie podane zostały zmiany procentowe względem wyników analizy podstawowej.

Tabela 44. Wyniki obliczeń własnych Agencji, uwzględniające wartości sprawozdane NFZ w roku 2021

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (Zmiana %)		Perspektywa NFZ (Zmiana%)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [tys. PLN]				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty komparatora				
Koszt podania leku				
Koszt sumaryczny				
Scenariusz nowy [tys. PLN]				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty komparatora				
Koszt podania leku				
Koszt sumaryczny				
Koszty inkrementalne [tys. PLN]				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty komparatora				
Koszt podania leku				
Koszt sumaryczny				

Zgodnie z wynikami obliczeń własnych analityków Agencji uwzględnienie sprawozdanych wartości za miligram substancji czynnych refundowanych w ramach PL B.101 z 2021 roku powoduje wzrost inkrementalnych wydatków związanych z pozytywną decyzją MZ o refundacji inklisiranu o [redacted] w II roku względem analizy podstawowej. Odpowiadają one wzrostowi całkowitego obciążenia na budżet płatnika o 139 tysięcy PLN.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują [redacted] związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej [redacted]. Główne ograniczenia analizy wynikają z braku alternatywnych danych populacyjnych oraz efektywności praktycznej inklisiranu. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do wiarygodności dostępnych danych epidemiologicznych oraz sposobu uzyskania danych kosztowych dotyczących niniejszego wniosku. Istotnym ograniczeniem, mogącym wpływać na miarodajność analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, jest brak alternatywnych danych epidemiologicznych oraz skuteczności praktycznej omawianej technologii. Brak innych źródeł oraz wykorzystania alternatywnych danych uniemożliwia zweryfikowanie stabilności wyników na budżet – wielkością generowanych dodatkowych kosztów, wynikających z wprowadzenia inklisiranu do wykazu świadczeń gwarantowanych.

Obliczenia własne analityków Agencji wykazały, że uwzględnienie wartości sprawozdanych w 2021 roku ewolokumabu oraz alirokumabu powoduje wzrost całkowitych wydatków płatnika o 139 tys. PLN względem analizy podstawowej. [redacted] w II roku od podjęcia decyzji o refundacji inklisiranu.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej była „identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu Leqvio (inklisiran) w leczeniu zaburzeń lipidowych u dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH, ang. heterozygous familial hypercholesterolemia) lub z bardzo wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD, ang. artherosclerotic cardiovascular disease).”

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni nie wskazali uwag do zapisów przedmiotowego programu lekowego. Analitycy Agencji zwracają uwagę, iż w paragrafie 3.2: „Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu”, w punkcie 1 wskazano: „hiperlipidemia wtórna”. W przypadku literalnego traktowania powyższego zapisu, nie będzie możliwe leczenie w ramach przedmiotowego programu lekowego pacjentów z wtórną hiperlipidemią, którzy będą spełniali kryteria włączenia dla populacji chorych z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Proponowany zapis, umożliwiający leczenie tej grupy chorych: „hiperlipidemia wtórna -z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w punkcie 1.2;”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Leqvio w ocenianych wskazaniach 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/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.02.2022 przy zastosowaniu słowa kluczowego Inclisiran. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne. W 3 dokumentach wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla Leqvio (inklisiran)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2021	Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii (rodzinnej heterozygotycznej i nierodzinnej) lub dyslipidemii mieszanej jako uzupełnienie diety u osób dorosłych	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Zalecane tylko wtedy, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w wywiadzie wystąpiło którekolwiek z następujących zdarzeń sercowo-naczyniowych: <ul style="list-style-type: none"> - ostry zespół wieńcowy (taki jak zawał mięśnia sercowego lub niestabilność dusznica bolesna wymagająca hospitalizacji); - zabiegi rewaskularyzacji wieńcowej lub innych tętnic; - choroba wieńcowa serca; - udar niedokrwienny; - choroba tętnic obwodowych; <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C) wynosi trwale 2,6 mmol/l lub więcej, pomimo maksymalnej tolerowanej terapii hipolipemizującej <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> • firma dostarcza inklisiran zgodnie z umową handlową. <p>Inclisiran jest zalecany wyłącznie w badaniach dotyczących leczenia pierwotnej hipercholesterolemii (rodzinnej heterozygotycznej i nierodzinnej) lub mieszanej dyslipidemii u osób dorosłych, u których nie wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe w wywiadzie. Badania te mają formę badania klinicznego, które jest obecnie w fazie rozwoju.</p>
ZN 2021	Heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna hipercholesterolemia oraz mieszana dyslipidemia	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Zorginstituut Nederland zaleca wprowadzenie inklisiranu na listę leków refundowanych.</p>
SMC 2021	Heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna hipercholesterolemia oraz mieszana dyslipidemia	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Do użytku specjalistycznego wyłącznie u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) i LDL-C $\geq 5,0$ mmol/l, w pierwotnej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z HeFH i LDL-C $\geq 3,5$ mmol/l, w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych <p>lub</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z wysokim ryzykiem z powodu wcześniejszych incydentów sercowo-naczyniowych i LDL-C $\geq 4,0$ mmol/l lub <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z nawracającą/wielonaczyniową chorobą i LDL-C $\geq 3,5$ mmol/l. <p>W trzech badaniach fazy III zarówno procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C do dnia 510., jak i odsetek stężenia LDL-C skorygowany względem czasu od dnia 90. do dnia 540. były istotnie większe w przypadku stosowania inkalisiranu w porównaniu z placebo.</p>
IQWiG 2021	Heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna hipercholesterolemia oraz mieszana dyslipidemia	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>W skojarzeniu ze statyną lub statyną skojarzoną z innymi terapiami hipolipemizującymi u pacjentów, którzy nie osiągają celów LDL-C wskutek zastosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyn,</p> <p>lub</p> <p>samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów z nietolerancją statyn lub u których statyny są przeciwwskazane.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	tak	indywidualna zgoda	nie
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	tak	brak szczegółów	nie
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	tak	brak szczegółów	nie
Norwegia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Leqvio jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Nie przedstawiono danych na temat poziomu refundacji ze środków publicznych w poszczególnych państwach. W żadnym z państwa nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 22.12.2021 r., znak PLR.4500.3223.2021.11.MKO (data wpływu do AOTMiT 22.12.2021 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 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Leqvio, inclisiranum, Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 284 mg/1,5 ml, 1, amp. -strzyk. 1,5 ml, kod GTIN 07613421047276;

w ramach uzgodnionej treści programu lekowego B.101 „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inkalisiraniem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”.

Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia (ICD-10 E78.0 - 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 przebytym zawałem serca, po rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej interwencji wieńcowej, pomostowaniu tętnic wieńcowych) bądź innym zabiegu rewaskularyzacji tętniczej należą do grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia jest relatywnie częstym schorzeniem w populacji polskiej: 1 przypadek na 250 dorosłych osób w populacji lub częściej (nawet 120-140 tys. dorosłych Polaków);

Alternatywne technologie medyczne

Jako W analizach wnioskodawcy jako komparatory uwzględniono alirokumab i ewolokumab. Jest to wybór prawidłowy. Wymienione interwencje są, zgodnie z zapisami uzgodnionego PL, refundowane w polulacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem AKL wnioskodawcy była „ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania inkalisiranu (Leqvio) w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH, ang. heterozygous familial hypercholesterolemia) lub z bardzo wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD, ang. atherosclerotic cardiovascular disease).

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami tj. alirokumabem i ewolokumabem. Nie odnaleziono również badań oceniających skuteczność praktyczną ocenianej technologii medycznej.

W ramach AKL przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą Buchera, z uwzględnieniem standardowej terapii jako wspólny komparator.

Pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną (FH)

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dla subpopulacji pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią, włączono 6 pierwotnych badań z randomizacją, w tym:

- 1 badanie porównujące inkalisiran z standardową terapią (ORION-9);
- 1 badanie porównujące ewolokumab z standardową terapią (RUTHERFORD-2);
- 4 badania porównujące alirokumab z standardową terapią (ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, o ODYSSEY HIGH FH, ODYSSEY LONG TERM).

Pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dla subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym włączono 8 pierwotnych badań z randomizacją, w tym:

- 3 badania porównujące inkalisiran z standardową terapią (ORION-1, ORION-10, ORION-11);
- 1 badanie porównujące ewolokumab z standardową terapią (FOURIER);

- 5 badań porównujących alirokumab z standardową terapią (ODYSSEY CHOICE I; ODYSSEY COMBO I, ODYSSEY KT, ODYSSEY LONG TERM (z którego uwzględniono wyniki dla subpopulacji pacjentów z ASCVD), ODYSSEY OUTCOMES).

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono także 5 opracowań wtórnych: Brandts 2021, Talasz 2021, Cordero 2020, Khan 2020, Du 2019.

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną ocenianej technologii medycznej.

W populacji z FH, w ramach przeprowadzonego metodą Buchera porównania pośredniego: inkalisiran vs alirokumab, wykazano brak IS różnic między ocenianymi interwencjami dla wszystkich analizowanych punktów końcowych. Większość uzyskanych wyników wskazuje na liczbową przewagę inkalisiranu (z wyjątkiem zmiana wartości LDL-C).

W populacji z FH, w ramach przeprowadzonego metodą Buchera porównania pośredniego: inkalisiran vs ewolokumab, wykazano IS przewagę ewolokumabu dla obu ocenianych punktów końcowych.

W populacji z ASCVD, w ramach przeprowadzonego metodą Buchera porównania pośredniego: inkalisiran vs alirokumab, wykazano brak IS różnic między ocenianymi interwencjami dla wszystkich analizowanych punktów końcowych.

W populacji z ASCVD, w ramach przeprowadzonego metodą Buchera porównania pośredniego: inkalisiran vs ewolokumab, wykazano brak IS dla punktu końcowego „Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej”. Dla punktu końcowego „Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej”, w wariancie uwzględniającym wyniki badania ORION-1 w ramieniu inkalisiranu, wykazano IS różnicę na korzyść komparatora. W wariancie bez uwzględnienia badania ORION-1, nie wykazano IS różnic między ocenianymi interwencjami.

Analiza bezpieczeństwa

W związku z wysoką heterologicznością badań uwzględnionych w AKL wnioskodawcy, nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego dla profilu bezpieczeństwa analizowanych technologii lekowych. W AKL wnioskodawcy przedstawiono zestawienie numerycznych wartości dla poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych.

Pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną (FH)

inkalisiran vs alirokumab

Odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane były zbliżone pomiędzy badaniem dla inkalisiranu i badaniami dla alirokumabu i wynosiły 76,8% w grupie inkalisiranu badania ORION-9 oraz od 70,8% do 81,7% w grupach interwencji w badaniach dla alirokumabu. Poważne zdarzenia niepożądane występowały u 7,5% pacjentów w grupie inkalisiranu i od 9,0% do 18,7% w grupach alirokumabu.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe w przypadku grupy inkalisiranu występowały z częstością 4,1%, natomiast w grupach alirokumabu – od 1,2/5 do 8,3%. Najczęściej odnotowywanym zdarzeniem niepożądany we wszystkich analizowanych badaniach była reakcja w miejscu wstrzyknięcia.

inkalisiran vs ewolokumab

Odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane wynosiły 76,8% w grupie inkalisiranu badania ORION-9 oraz 55% w grupie ewolokumabu w badaniu RUTHERFORD-2. Poważne zdarzenia niepożądane występowały u 7,5% pacjentów w grupie inkalisiranu i 3% w grupie ewolokumabu.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe w przypadku grupy inkalisiranu występowały z częstością 4,1%, natomiast w grupie ewolokumabu – od 2%. Najczęściej odnotowywanym zdarzeniem niepożądany w obu analizowanych badaniach była reakcja w miejscu wstrzyknięcia.

Należy zwrócić uwagę, iż występują znaczące różnice w horyzoncie czasowym oceny bezpieczeństwa między badaniem ORION-9 i RUTHERFORD-2 (72 tyg. vs 12 tyg.), co może mieć wpływ na większą ilość raportowanych zdarzeń niepożądanych raportowanych dla inkalisiranu.

Pacjenci z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD)

inkalisiran vs alirokumab

Odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane były zbliżone pomiędzy badaniem dla inkalisiranu i badaniami dla alirokumabu i wynosiły 73,5%-74,8% w grupach inkalisiranu badań ORION-10 i ORION-11 oraz od 61,8% do 82,5% w grupach interwencji w badaniach dla alirokumabu.

Poważne zdarzenia niepożądane występowały u ponad 22% pacjentów w grupach inklisiranu i od 9,8% do 24,9% w grupach alirokumabu.

inklisiran vs ewolokumab

Odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane wynosiły 73,5%-82,7% w grupach inklisiranu badań ORION-10 i ORION-11 oraz 77,4% w grupie ewolokumabu w badaniu FOURIER. Poważne zdarzenia niepożądane występowały u ponad 22% pacjentów w obu grupach inklisiranu i 24,8% w grupie ewolokumabu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy było „określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem preparatu Leqvio (inklisiran), tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu zaburzeń lipidowych u dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym.” W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę minimalizacji-kosztów w celu przeprowadzenia porównania inklisiranu z alirokumabem i ewokolumabem

Analiza podstawowa

Wyniki analizy minimalizacji kosztów – pacjenci z HeFH

Wyniki analizy minimalizacji kosztów – pacjenci z ASCVD

Oszacowania własne Agencji

W ramach obliczeń własnych analitycy Agencji uwzględnili spadek kosztu jednostkowego obydwu refundowanych w tym programie substancji: alirokumab o 22,5%, a ewolokumabu o 13% w roku 2021 r.

Porównanie inklisiranu z alirokumabem i ewolokumabem (CMA) - pacjenci z HeFH

Porównanie inklisiranu z alirokumabem i ewolokumabem (CMA) - pacjenci z ASCVD

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było „było oszacowanie wpływu na budżet NFZ, w przypadku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Leqvio (inklisiran) w leczeniu zaburzeń lipidowych u dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH, ang. heterozygous familial hypercholesterolemia) lub z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym (ASCVD, ang. artherosclerotic cardiovascular disease”.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z

objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z

W ramach obliczeń własnych analitycy Agencji uwzględnili spadek kosztu jednostkowego obydwu refundowanych w tym programie substancji: alirokumab o 22,5%, a ewolokumabu o 13% w roku 2021 r. Zgodnie z wynikami, uwzględnienie sprawozdanych wartości za miligram substancji czynnych refundowanych w ramach PL B.101 z 2021 roku powoduje wzrost inkrementalnych wydatków związanych z pozytywną decyzją MZ o refundacji inklisiranu o [redacted] w II roku względem analizy podstawowej. Odpowiadają one wzrostowi całkowitego obciążenia na budżet płatnika o 139 tysięcy PLN.

Główne ograniczenia analizy wynikają z braku alternatywnych danych populacyjnych oraz efektywności praktycznej inklisiranu.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni nie wskazali uwag do zapisów przedmiotowego programu lekowego.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, iż w paragrafie 3.2: „Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu”, w punkcie 1 wskazano: „hiperlipidemia wtórna”. W przypadku literalnego traktowania powyższego zapisu, nie będzie możliwe leczenie w ramach przedmiotowego programu lekowego pacjentów z wtórną hiperlipidemią, którzy będą spełniali kryteria włączenia dla populacji chorych z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Proponowany zapis, umożliwiający leczenie tej grupy chorych: „hiperlipidemia wtórna -z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w punkcie 1.2;”

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne. W 3 dokumentach wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją.

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.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: brak

Analiza problemu decyzyjnego: brak

Analiza kliniczna: brak

Analiza ekonomiczna: brak

Analiza wpływu na budżet: brak

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Norgaard 2010	Norgaard M. L., Andersen S. S., et al., Changes in short- and long-term cardiovascular risk of incident diabetes and incident myocardial infarction—a nationwide study, 2010
ORION-1	Ray K. K., Landmesser U., et al., Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol, 2017
ORION-9	Raal F. J., Kallend D., et al., Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, 2020
ORION-10/ ORION-11	Ray K. K., Phil M., et al., Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol, 2020

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AACE 2017	Jellinger P. S., Handelsman Y., et al., American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Guidelines For Management Of Dyslipidemia And Prevention Of Cardiovascular Disease, 2017
ACC/AHA 2019	Arnett D. K., Albert M. A., 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, 2019
ESC 2021	Visseren F.L.J., Mach F., et al., 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, 2021
IQWiG 2021	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Inclisiran (primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie), 2021
Kaiser 2020	Kaiser Permanente, Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Primary Prevention Guideline, 2020
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence, Inclisiran for treating primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia, 2021
PTL 2021	Banach M., Burchardt P., et al., Wytyczne Ptl/Klrwp/Ptk/Ptdl/Ptd/Ptnt Diagnostyki I Leczenia Zaburzeń Lipidowych W Polsce 2021, 2021
SMC 2021	Scottish Medicines Consortium, inclisiran 284mg solution for injection in pre-filled syringe (Leqvio), 2021
Zorginstituut 2021	Zorginstituut Nederland, GVS – rapport Inclisiran (Leqvio), 2021

Pozostałe publikacje

ChPL Leqvio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Praluent, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praluent-epar-product-information_pl.pdf
EUROASPIRE IV	Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, Kotseva K, Tokgözoğlu L, Wood D, De Bacquer D; EUROASPIRE Investigators. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries--Findings from the EUROASPIRE IV survey. <i>Atherosclerosis</i> . 2016 Mar;246:243-50. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26812002.
Golicki 2021	Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. <i>Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej</i> . 2021.
GUS 2020	Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2019. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html
Humphries 2018	Humphries SE, Cooper JA, Seed M, Capps N, Durrington PN, Jones B, McDowell IFW, Soran H, Neil HAW; Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group. Coronary heart disease mortality in treated familial hypercholesterolaemia: Update of the UK Simon Broome FH register. <i>Atherosclerosis</i> . 2018 Jul;274:41-46.
Mundal 2017	Mundal L, Igland J, Ose L, Holven KB, Veierød MB, Leren TP, Retterstøl K. Cardiovascular disease mortality in patients with genetically verified familial hypercholesterolemia in Norway during 1992-2013. <i>Eur J Prev Cardiol</i> . 2017 Jan;24(2):137-144.

- NATPOL** Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, Bandosz P, Rutkowski M, Stokwiszewski J, Gaciong Z, Banach M, Wojtyniak B, Pencina M, Wyrzykowski B. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiol Pol.* 2016;74(3):213-23. doi: 10.5603/KP.2016.0029. PMID: 27004543.
- Norgaard 2010** Norgaard ML, Andersen SS, Schramm TK, Folke F, Jørgensen CH, Hansen ML, Andersson C, Bretler DM, Vaag A, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Changes in short- and long-term cardiovascular risk of incident diabetes and incident myocardial infarction-a nationwide study. *Diabetologia.* 2010 Aug;53(8):1612-9.
- Pająk 216** Pająk A, Szafraniec K, Polak M, Drygas W, Piotrowski W, Zdrojewski T, Jankowski P. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci.* 2016 Aug 1;12(4):687-96. doi: 10.5114/aoms.2016.59700. Epub 2016 May 5. PMID: 27478447; PMCID: PMC4947614.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Schmidt 2016** Schmidt M, Szépligeti S, Horváth-Puhó E, Pedersen L, Bøtker HE, Sørensen HT. Long-Term Survival Among Patients With Myocardial Infarction Before Age 50 Compared With the General Population: A Danish Nationwide Cohort Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016 Sep;9(5):523-31.
- Sprawozdanie NFZ** Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r
- TERCET** Dyrbuś K, Osadnik T, Desperak P, Desperak A, Gašior M, Banach M. 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. *Pharmacol Res.* 2018 Jun;132:204-210. doi: 10.1016/j.phrs.2017.12.015. Epub 2017 Dec 16. PMID: 29258913.
- WHO 2019** World Health Organization (WHO). Disease burden and mortality estimates. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>
- WOBASZ II** Pająk A, Szafraniec K, Polak M, Polakowska M, Kozela M, Piotrowski W, Kwaśniewska M, Podolecka E, Kozakiewicz K, Tykarski A, Zdrojewski T, Drygas W; WOBASZ Investigators. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn.* 2016 Jul 19;126(9):642-652. doi: 10.20452/pamw.3464. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27452484
- Wołowiec 2016** Wołowiec Ł., Banach J., et al., Inhibitory proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyny 9 nowym, przełomowym narzędziem terapeutycznym w leczeniu dyslipidemii, 2016

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla substancji czynnej Inclisiran (Leqvio) w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi, [REDACTED], Warszawa, luty 2022;
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla substancji czynnej Inclisiran (Leqvio) w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi, [REDACTED], Warszawa, luty 2022;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla substancji czynnej Inclisiran (Leqvio) w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi, [REDACTED], Warszawa, luty 2022;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla substancji czynnej Inclisiran (Leqvio) w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (wraz z analizą racjonalizacyjną), [REDACTED], Warszawa, luty 2022.
- Załącznik 5. PL B.101 „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inkalisiranem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”