

Nyilvános összefoglaló

1 A kérelem tárgya

A **Praluent 150 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban 2x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvétele. A kérelem a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött** támogatására irányul új, létesítésre javasolt indikációs ponton.

EÜ100:

„A Praluent azon akut koronária szindrómás betegek esetében javallt, akik a kezelés kezdetét megelőzően eseményt szenvedtek el, majd ezt követően:

- 3 havi maximálisan tolerált dózisú atorvastatin vagy rozuvastatin kezelést és 1 havi ezetimib-kezelést követően nem érték el az egyéni LDL-C célértéket,*
- bizonyítható sztatín intolerancia (CK emelkedés, egyértelműen sztatín terápiára visszavezethető szignifikáns májfunkció eltérés) esetén alkalmazott 1 havi ezetimib monoterápiás kezelést követően nem érték el az egyéni LDL-C célértéket.*

A Praluent indikált maximált dózisú statin terápia melletti ismételten bekövetkező akut koronária szindróma (ACS) esetén is.”

A készítmény hatóanyaga, a **C10AX14** ATC-kódú **alirokumab**, amely jelenleg nem támogatott.

A Praluent 150 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban 2x alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Primer hypercholesterinaemia és kevert dyslipidaemia

A Praluent primer hypercholesterinaemia (heterozigóta familiáris és nem familiáris) vagy kevert dyslipidaemia esetén a diéta kiegészítésként javallott felnőtt betegeknél: - sztatinnal vagy sztatín és egyéb lipidcsökkentő kezelés kombinációjával együtt alkalmazva, olyan betegeknél, akik a maximálisan tolerálható sztatín adag mellett nem képesek elérni az LDL-koleszterin (LDL-C) célértéket, vagy - önmagában vagy egyéb lipidcsökkentő kezeléssel kombinálva, azoknál a betegeknél, akik nem tolerálják a sztatint, vagy akiknél a sztatín ellenjavallt.

Diagnosztizált atheroscleroticus cardiovascularis betegség

A Praluent diagnosztizált atheroscleroticus cardiovascularis betegségben szenvedő felnőttek számára javallott az LDL-C-szintek, és ezáltal a cardiovascularis kockázat csökkentésére, kiegészítésként az egyéb rizikófaktorok csökkentése mellé: - a maximálisan tolerálható sztatínadaggal kombinációban, egyéb lipidcsökkentő kezeléssel vagy a nélkül, vagy - önmagában vagy egyéb lipidcsökkentő kezeléssel kombinálva, azoknál a betegeknél, akik nem tolerálják a sztatínokat, vagy akiknél a sztatínok alkalmazása ellenjavallt.”

A **TéF felhívja a figyelmet**, hogy a kérelmezett indikáció az alkalmazási előiratban foglaltakhoz képest szűkebb, ugyanakkor összhangban áll a Szakmai Kollégium korábbi javaslatával. Megjegyzendő, hogy a Kollégium által javasolt indikáció 24 hónapon belüli

STEMI vagy non-STEMI eseményt / ismételten bekövetkező akut koronária szindrómát (ACS) kötött meg feltételül.

A kérelem PICO struktúráját az

1. táblázat mutatja be.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Akut koronária szindrómás betegek, akik a kezelés kezdetét megelőzően eseményt szenvedtek el ÉS 3 havi sztatín+1 havi ezetimibe kezelés mellett sem érik el az LDL-c célértékeket vagy sztatín intoleránsak	alirokumab 75 mg (vagy max. 150 mg) 1x subcutan kéthetente +optimális lipidcsökkentő terápia (sztatín+ezetimib)	Placebo (maximálisan tolerálható dózisban adott sztatín+ezetimib mellett)	CV események előfordulási gyakorisága, teljes és CV halálozás
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	Akut koronaria szindrómát követően, optimális lipidcsökkentő kezelés ellenére magas LDL-c értékekkel bíró betegek (ODYSSEY-OUTCOMES vizsgálat)		Placebo +lipidmódosító terápia	Lipidértékek változása, CV események előfordulása, teljes és CV halálozás
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	ODYSSEY program betegeiből képzett kockázati csoportok		Placebo	CV események előfordulási gyakorisága, teljes és CV halálozás, QALY

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján.

2 Előzmények

A **Praluent 150 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban 2x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányuló kérelem korábban már átadásra került a Technológia-értékelő Főosztálynak (TéF)

- 151228/4 OEP regisztrációs számmal 2016.01.13-i érkezési, valamint 2016.02.25-i, majd 2016.03.05-re módosult véleményezési határidővel;
- 190228/4 NEAK regisztrációs számmal 2019.03.08-i érkezési, valamint 2019.04.29-i véleményezési határidővel;
- 200430/2 NEAK regisztrációs számmal 2020.05.08-i érkezési, valamint 2020.06.22-i véleményezési határidővel.

A korábbi kérelem a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött** támogatását kérte **új** indikációs ponton.

A kérelmezett EÜ100 indikációs pont:

A Praluent azon akut koronária szindrómás betegek esetében javallt, akik a kezelés kezdetét megelőzően STEMI vagy non-STEMI eseményt szenvedtek el, majd ezt követően:

- *3 havi maximálisan tolerált dózisu atorvastatin vagy rozuvasztatin kezelést és 1 havi ezetimib-kezelést követően nem érték el az egyéni LDL-C célértéket,*
- *bizonyítható sztatín intolerancia (CK emelkedés, egyértelműen sztatín terápiára visszavezethető szignifikáns májfunkció eltérés) esetén alkalmazott 1 havi ezetimib monoterápiás kezelést követően nem érték el az egyéni LDL-C célértéket.*

A Praluent indikált maximált dózisu statin terápia melletti ismételten bekövetkező akut koronária szindróma (ACS) esetén.

A készítmény **első** TÉB tárgyalására 2017.05.03-án került sor. A TÉB a készítmény **feltételes támogatása** mellett döntött.

A készítményt 2019.05.15-én **újra tárgyalta** a Technológia-értékelő Bizottság és a **feltételes támogatása** mellett döntött.

A készítményt 2020.07.15-én **újra tárgyalta** a Technológia-értékelő Bizottság és a **feltételes támogatása** mellett döntött.

A jelenlegi beadvány a korábbi, 200430/2 NEAK regisztrációs számú kérelemhez képest a következő változtatásokat tartalmazza:

- a Kérelmező kísérőlevélben nyilatkozik arról, hogy elfogadja a TéF, a TÉB és a NEAK készítménnyel kapcsolatos állásfoglalásait,

- az orvosszakmai melléklet irányelvekre, valamint klinikai kísérletekre és értélésekre vonatkozó része frissítésre került,
- frissítésre kerültek a költséghatékonysági eredmények az aktualizált termelői ár mellett, továbbá a kasszahatás elemzésben frissítésre került a potenciális betegkör, ezen felül a kalkulációt az új irányelv szerint 4 éves időtávra is elkészítették.

3 A kérelemben szereplő gyógyszer orvosszakmai értékelésének összefoglalása

3.1 A kérelmezett terápiára vonatkozó legfrissebb irányelvi ajánlások bemutatása

Az American College of Cardiology 2022-es ajánlásai szerint, ha a beteg a maximális dózisú sztatin + ezetimib terápiára adott reakciója elégtelen, második lépésben a PCSK9 monoklonális antitest adása megfontolható (az ezetimib mellé vagy ahelyett), az LDL-C-szint további csökkentését célozva. Ha a beteg LDL-C-szint-csökkenése kevesebb, mint 50%, vagy az LDL-C-szint a 0,7 mg/ml küszöbérték fölött (illetve a non-HDL-C- érték az 1 mg/ml küszöbérték fölött) marad, bempedoinsav adása megfontolható. Ha a PCSK9-gátló terápia esetén az adherencia nem megfelelő, inkilizirán jöhet szóba, melyet évente kétszer kell adagolni. Az inkilizirán alkalmas kezelés lehet olyan betegek számára is, akiknél egyik PCSK9-gátló sem tolerálható, vagy akik képtelenek az öninjekciózásra.

A European Society of Cardiology 2023-as irányelve ismerteti az LDL-koleszterinszint-csökkentő gyógyszeres kezelésekkel kapcsolatos lehetőségeket. Alirokumab alkalmazása IA szintű ajánlás szerint szekunder prevencióban ajánlott, amennyiben a maximális dózisú sztatin + ezetimib terápiával nem érhető el a célérték. IIbC szintű ajánlás alapján sztatin-intolerancia esetén ezetimib + PKCS9-inhibitor adása megfontolandó. Az egyes ajánlásokat és az alkalmazandó terápiákat az 1. ábra: LDL-koleszterinszint-csökkentő gyógyszeres kezelésekkel kapcsolatos ajánlások 70 évnél fiatalabb betegek esetén mutatja be.

For secondary prevention patients not achieving their goals on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, combination therapy including a PCSK9 inhibitor is recommended. ^{516,517}	I	A
For very-high-risk FH patients (that is, with ASCVD or with another major risk factor) who do not achieve their goals on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, combination therapy including a PCSK9 inhibitor is recommended.	I	C
If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after rechallenge), ezetimibe should be considered. ^{515,523–525}	IIa	B
If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after rechallenge), a PCSK9 inhibitor added to ezetimibe may be considered. ^{523,524,526}	IIb	C
If the goal is not achieved, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered.	IIb	C
Statin therapy is not recommended in premenopausal female patients who are considering pregnancy or are not using adequate contraception.	III	C

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; FH = familial hypercholesterolaemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

1. ábra: LDL-koleszterinszint-csökkentő gyógyszeres kezelésekkel kapcsolatos ajánlások 70 évnél fiatalabb betegek esetén

Az irányelv kitér rá, hogy a PCSK9-gátlók akár 60%-kal csökkentik az LDL-C-t, akár monoterápiaként, akár a sztatin és/vagy más lipidcsökkentő terápia, például ezetimib maximálisan tolerált dózisa mellett. Nagy intenzitású vagy maximálisan tolerált sztatinokkal kombinálva az alirokumab és az evolokumab 46-73%-kal jobban csökkentette az LDL-C-t, mint a placebo, és 30%-kal jobban, mint az ezetimib. Mind az alirokumab, mind az evolokumab hatékonyan csökkenti az LDL-C-szintet a magas vagy nagyon magas CVD-kockázatú betegeknél, beleértve a DM-ben szenvedőket is, a későbbi ASCVD-események nagymértékű csökkenésével.

Az ajánlások a PCSK9-gátlók között nem tesznek hatásosságban különbséget.

3.2 Komparátorválasztás

A Kérelmező komparátorként a placebo kezelést választotta. A kérelmezett terápia „add-on” jellegű, az alapterápia mindkét esetben a sztatin+ezetimib kombináció.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a terápiás területen új, az elemzés PICO-jában releváns komparátor nem került azonosításra. Támogatásba vételi eljárás van folyamatban az evolokumab (Repatha, AT011/59/2022) és az inkilirizán (Leqvio, AT011/85/2021) esetében.

3.3 Relatív hatásosság

Az alirokumab hatásosságát és biztonságosságát több fázis 3 vizsgálatban elemezték különböző kardiovaszkuláris rizikójú betegek körében, különböző kezelésekkel összevetve. A vizsgálatok elsődleges végpontja a kiindulási értéktől számított LDL-C-szint változása volt, mely valamennyi vizsgálatban csökkent az alirokumab-kezelés hatására.

Az akut koronária-eseményen átesett betegeket vizsgáló ODYSSEY-OUTCOMES vizsgálatban az alirokumab statisztikailag szignifikánsan jobbnak mutatkozott a placebokezeléshez viszonyítva az elsődleges kompozit végpontban (coronaria betegség miatti halálozás, nem-fatális miokardiális infarktus, fatális vagy nem fatális ischaemiás stroke, vagy instabil angina miatti hospitalizáció): 9,5% (alirokumab) vs. 11,1% (placebo), HR: 0,85; 95% CI: 0,78-0,93; $p=0,0003$.

Az ODYSSEY OUTCOMES vizsgálaton alapuló, Szarek és mtsai által elvégzett post-hoc analízis szerint 1000 páciensévenként 13,4 hospitalizáció (15,6 hospitalizáció és halálozás komplex) kerülhető el alirokumab-kezeléssel a placebokontrollhoz képest. Az alirokumab minimális mértékben növeli a kórházon kívül töltött napok számát, elsősorban a halálozás csökkenéséből kifolyólag (rate ratio: 1,003 95% CI: 1,000-1,007).

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a teljes mortalitás másodlagos végpont volt a vizsgálatban, azonban a statisztikai tesztelési hierarchia miatt formálisan nem értékelhető.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a Kérelmező a beadványban nem mutatott be frissített eredményeket az ODYSSEY OUTCOMES vizsgálatból kapcsolatban.

A TéF célzott irodalomkeresése azonosított egy, Labos és mtsai által publikált **metaanalízist**, melyben újrakezelték az ODYSSEY OUTCOMES adatait. A mortalitás csökkenésének utólagos valószínűsége csak az ODYSSEY OUTCOMES adatok felhasználásával 0,85 (95%-os CI 0,74–0,99) volt, ami a mortalitási előny 98,4%-os valószínűségének felel meg. Az ODYSSEY LONG TERM adatok hozzáadásával az utólagos valószínűség 0,84 (95% CI 0,72–0,97), 99,9%-os mortalitáscsökkenési valószínűséggel. A FOURIER-adatok hozzáadásával poszterior valószínűség 0,94 (95%-os CI 0,85–1,04), ami 89,1%-os mortalitási előny valószínűségnek felel meg. A >1%-os abszolút kockázatsökkenés valószínűsége 8% és 24% között mozgott, míg a >0,5%-os abszolút kockázatsökkenés valószínűsége 66% és 89% között.

Az ODYSSEY OUTCOMES korábban miokardiális infarktus elszenvedett alcsoportjába 18 924 beteg közül 3633 (19,2%) tartozott. Egy *post hoc* alcsoportelemzés fókuszában a major kardiovaszkuláris események (MACE) és a halálozás kockázata állt. Az alirokumab csökkentette az események kockázatát, függetlenül attól, hogy az anamnézisben szerepelt-e miokardiális infarktus (MACE: aHR: 0,90, 95% CI: 0,78-1,05 vs. 0,82, 0,73-0,92; $P_{interakció} = 0,34$; halálozás: aHR: 0,84; 95% CI: 0,64-1,08 vs. 0,87, 0,72-1,05; $P_{interakció} = 0,81$). A becsült abszolút kockázatsökkenés alirokumab terápia esetén számszerűen nagyobb volt a

miokardiális infarktust elszenvedőknél (MACE, 1,91% vs. 1,42%; halálozás, 1,35% vs. 0,41%), tehát az alirokumab terápia számszerűen nagyobb abszolút haszonnal járt ebben alcsoportban.

Az ODYSSEY OUTCOMES vizsgálat további *post hoc* elemzésében megvizsgálták alirokumab hatását az akut koronária szindróma utáni mortalitásra (a bármilyen okból bekövetkező halálozásra, a kardiovaszkuláris és nem kardiovaszkuláris halálozásra). Halálozás 334 (3,5%), illetve 392 (4,1%) betegnél következett be az alirokumab és a placebo csoportban (HR: 0,85; 95% CI: 0,73-0,98; $p=0,03$). Ennek oka a nem szignifikánsan kevesebb kardiovaszkuláris (240 [2,5%] vs. 271 [2,9%]; HR: 0,88; 95% CI: 0,74–1,05; $p=0,15$) és nem kardiovaszkuláris (94 [1,0%] vs. 121 [1,3%] HR: 0,77; 95% CI: 0,59-1,01; $p=0,06$) halálesetek előfordulása. 8242, ≥ 3 éves követésre alkalmas beteg előre meghatározott elemzésében az alirokumab csökkentette a halálozást (HR: 0,78; 95% CI: 0,65–0,94; $p=0,01$).

A TéF számításai szerint az egy halálest elkerüléséhez minimálisan kezelni szükséges betegszám 163 beteg a placebohoz viszonyítva. Ez az éves maximálisan kezelni tervezett 1762 fő beteget figyelembe véve évente a negyedik év végére 10,8 halálest elkerülésével járhat a placebohoz viszonyítva.

A jelenlegi beadvány a korábbi, 200430/2 NEAK regisztrációs számú kérelemhez képest az alábbi kiegészítéseket tartalmazza:

A Kérelmező röviden ismertette az AT-TARGET-IT vizsgálat legfrissebb eredményeit:

A TéF felhívja a figyelmet, hogy az evolokumab nem támogatott kezelés, így nem tekinthető releváns komparátornak.

Az AT-TARGET-IT egy obszervációs IV. fázisú regiszter, amelyet a PCSK9i-t a rutin klinikai kezelés részeként, az ESC/EAS-irányelvek és az akkor érvényes finanszírozási kritériumok alapján kaptak. A közel kétéves vizsgálat során 798 beteg adatait értékelték ki. 566 (70,9%) beteg evolokumab és 232 (29,1%) alirokumab terápiában részesült (közülük 117 beteg 75 mg-ot és 115 150 mg-ot kapott). Az LDL-C értékek és az összkoleszterin (Total-C) értékek csökkenése nem különbözött szignifikánsan az evolokumab és az alirokumab csoportok között [LDL-C %: 65. 1% az evolokumab esetében; 64,5% az alirokumab esetében, Total-C: 42,9% (34,1, 53,5) vs. 45% az alirokumab esetében]. Az abszolút HDL-C értékek növekedése a kiindulási értékhez képest szignifikáns előnyt jelzett az evolokumab javára (8,7% vs. 4,74%, $p = 0,034$). A triglicerid-csökkenés 11,4% volt az evolokumab esetén, míg az alirokumabnál 21,8% ($p = 0,026$) volt. Az adherencia lényegében nem különbözött az evolokumab és az alirokumab terápia esetén. A 6 hónapos követéskor a vizsgálatba bevont betegek 99,7%-a maradt a terápián. A vizsgálatba bevont betegek 63,8%-a érte el az LDL-C célértéket. A CV kockázati kategória szerinti rétegzés után, az ESC 2019-es diszlipidaemiás irányelvei szerint 373 (62,1%) nagyon magas kockázatú, 98 (64,1%) magas kockázatú és 38 (86,4%) mérsékelt kockázatú beteg érte el az LDL-C célértéket.

A Kérelmező röviden ismertette az ODYSSEY APPRISE vizsgálat legfrissebb eredményeit:

Az ODYSSEY APPRISE egy **egykarú**, IIIb fázisú, nyílt vizsgálat volt, amelynek célja az alirokumab biztonságossági és hatásossági adatainak jellemzése volt a valós körülmények között, súlyos hiperkoleszterinémiában szenvedő, magas CV kockázatú betegek körében, akiket az MTD (maximally tolerated dose of statin) $\pm$ más LLT-vel nem tudtak megfelelően kontrollálni. A beválasztási protokoll alapján a betegek egy ismeretlen hányadának volt már korábban miokardiális infarktus. A vizsgálat elsődleges végpontja a biztonsági paraméterek értékelése volt. A másodlagos hatásossági végpont a számított LDL-C százalékos változása a kiindulási értéktől a 12. hétig. Összesen 994 beteg részesült alirokumab terápiában, a medián expozíciós idő 72 hét volt. A betegek 87,8%-a részesült egyidejűleg lipidcsökkentő kezelésben. A sztatin kezelésben részesültek 17,7%-a átmenetileg vagy véglegesen abbahagyta a kezelést a vizsgálat során.

A 75 mg alirokumabot kapók esetében ($n = 634$; mITT-populáció), 265 (41,8%) betegnél volt szükség legalább egy dózisemelésre (150 mg alirokumabra). Összességében a betegek 71,6%-ánál ($n = 712$) jelentettek a kezeléssel összefüggő mellékhatásokat (TEAE); az al csoportelemzésben a HeFH betegek 66,7%-ánál, illetve a nem-FH betegek 80,4%-ánál. A vizsgálati időszak alatt összesen négy halálesetet jelentettek, melyek közül kettő volt nemkívánatos eseménnyel összefüggésbe hozható (akut myeloid leukémia, aplasia, szepszis, szívelégtelenség

és alultápláltság, továbbá tüdőödéma és szívizomelhalás). Súlyos nemkívánatos esemény a betegek 16,2%-a esetén jelentkezett, ebből 0,9% függött össze a kezeléssel.

A HeFH-ban szenvedő betegek magas aránya (64%) korlátozhatja az eredmények más populációkra való alkalmazhatóságát.

A Kérelmező röviden ismertette az ODYSSEY APPRISE vizsgálat post-hoc elemzését:

A IIIb fázisú, nyílt elrendezésű ODYSSEY APPRISE valós életbeli vizsgálat prospektíven értékelte az alirokumab biztonságosságát és hatékonyságát, nagy kardiovaszkuláris kockázatú, heterozigóta familiáris hiperkoleszterinemiában szenvedő vagy alacsony sűrűségű lipoprotein-koleszterin (LDL-C) szintjét a maximálisan tolerált dózisú sztatinok (MTD) $\pm$ egyéb lipidcsökkentő terápiák (LLT) ellenére sem elérő betegeknél. A betegek 75 vagy 150 mg alirokumabot kaptak 2 hetente (≥ 3 és ≤ 30 hónap között). A 994 felvett és kezelt beteg 58,4%-a kapott egyidejűleg nagy intenzitású sztatin, 18,2%-a közepes/alacsony intenzitású sztatin, 23,4%-a pedig nem kapott sztatin; 55,9%-a kapott korábban ezetimibt. Az alirokumab átlagos adherenciája 96,6% volt a 72,4 hetes átlagos kezelési időtartam alatt. Az átlagos LDL-C-csökkenés a kiindulási értékhez képest a 12. héten hasonló volt a sztatinintenzitású alcsoportok között (53,6-55,7%). A kezeléssel járó nemkívánatos események 65,2-75,1%-ban fordultak elő, illetve a betegek 68,0-76,3%-ánál fordult elő a sztatin- és az ezetimib-alcsoportokban.

Az Európai Gyógyszerügynökség adatbázisát megvizsgálva azonosítottunk több azonos indikációban engedélyezett készítményt, melyet a 2. táblázat: Engedélyezett készítmények azonos terápiás célra

2. táblázat: Engedélyezett készítmények azonos terápiás célra

Hatóanyag (C10AX)	Készítmény	Hatásmechanizmus	EMA forgalombahozatali engedély dátuma	Megjegyzés
evolokumab	Repatha oldatos injekció előretöltött injekciós tollban 2x	PCSK9 elleni monoklonális antitest	2015.07.17.	támogatásba vételi eljárás folyamatban (AT011/59/20 22)
bempedoinsav+ ezetimib	Nustendi 180 mg/10 mg filmtabletta, több kiszerelésben		2020.03.27.	fokozott felügyelet*
bempedoinsav	Nilemdo 180 mg-os filmtabletta, több kiszerezésben	ATP-citrát-liáz inhibitor	2020.04.01.	fokozott felügyelet*

Technológia-értékelő Főosztály

inklizirán	Leqvio oldatos injekció előretöltött fecskendőben 1x	korlátozza a PCSK9 termelését	2020.12.09.	fokozott felügyelet*; támogatásba vételi eljárás folyamatban (AT011/85/20 21)
ikozapent-etil	Vazkepa lágy kapszula 120x	lipoprotein-profil javulása, jobb endothelfunkció, vérlemezkeaggregáció- gátló hatások	2021.03.26.	fokozott felügyelet*
evinakumab	Evkeeza vénás infúzió	ANGPTL3 elleni monoklonális antitest	2021.06.17.	fokozott felügyelet*

Forrás: TEF szerkesztés publikus információk alapján. *:a fokozott felügyelet oka az, hogy a hatóanyag új, 5 éven belül kapott forgalomba hozatali engedélyt.

A Praluent és a Repatha készítmények esetén folyamatban vannak a gyermekgyógyászati ($10 \leq x \leq 18$ év) felhasználáshoz kapcsolódó klinikai vizsgálatok.

4 A kérelmezett gyógyszer egészség-gazdaságtani értékelése

4.1 A korábbi beadvány egészség-gazdaságtani eredményei és főbb megállapításai

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az alirokumab alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a placebo+sztatin+ezetimib komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető.

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az alirokumab terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,96 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a placebo+sztatin+ezetimib komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 40 éves időtávon. Ennek megfelelően az alirokumab terápia alapesetben számított, „blended”, azaz az alcsoportok előfordulási arányaival súlyozott ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (8 535 905 Ft / QALY).

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a betegek átlagos életkorát (60 év) figyelembe véve a 40 éves időtáv, melyet a Kérelmező élethosszig tartó terápiának tekint, túlbecsült. Az Eurostat adatbázisa alapján a 2021-ben 60 évtől várható természetes mortalitás 14,3 év. A modell különösen érzékeny az időtávra, a 15 éves és 20 éves időtávon vizsgált modell eredményeket az alábbi táblázat tartalmazza.

3. táblázat: A modell eredményei különböző időtávon

	Költség	Egészségnyereség	Inkrementális költség	Inkrementális egészségnyereség	ICER
40 éves időtáv	XXX Ft	11,42 QALY	XXX Ft	0,96 QALY	XXX Ft/QALY
20 éves időtáv	XXX Ft	10,03 QALY	XXX Ft	0,58 QALY	XXX Ft/QALY
15 éves időtáv	XXX Ft	8,69 QALY	XXX Ft	0,37 QALY	XXX Ft/QALY

Forrás: TÉF saját szerkesztés

Modellben tett változtatások:

- A Kérelmező a korábban beadott modellhez képest, az egyedi kockázati profilok meghatározásánál 100 mg/dL-nél magasabb baseline LDL koleszterinszintet állított be a korábbi 70 mg/dL-nél magasabb baseline LDL koleszterinszint helyett, ezáltal a modell eredményeként kapott ICER érték csökkent az előző beállításokhoz képest, ugyanis a modell alapján megállapítható, hogy a baseline LDL koleszterinszint növekedése esetén a kalkulált ICER érték csökken. Azonban a modell alapesetben a különböző kockázati profilok vegyesen kohorsz alapbeállítást alkalmazza, mely konzervatív becslésnek tekinthető. Továbbá, szintén az egyedi kockázati profilok meghatározásánál a kezdő LDL-C értéket 2,8 helyett 3,5 mol/dL-ben határozta meg.
- A 2020. 07. 15-i TÉB jegyzőkönyv alapján a Bizottság **feltételesen támogatja** a készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő befogadását a legveszélyeztetettebb, szűkebb

betegcsoportban, azokkal a feltételekkel, melyeket az Egészségügyi Szakmai Kollégium Kardiológia és Belgyógyászati Tagozata meghatározott, **a „stop szabály” megtartása mellett*, a szükséges fedezet rendelkezésre állása esetén.** * Amennyiben a beteg LDL-C szintje a kezelés megkezdését követő első hónap után nem éri el az elvárható 50%-os ill. legalább az 1,8 mmol/l (70 mg/dl) csökkenés mértékét, a terápia a betegnek nem folytatható.

4.2 Jelen kérelem egészség-gazdaságtani értékelése

Jelen kérelemben egészség-gazdaságtani szempontból a korábbi beadványhoz képest bemutatásra kerültek a költséghatékonysági eredmények a Praluent készítmény frissített termelői ára mellett. Az előző kérelemhez képest a listaár XXX%-kal emelkedett.

4. táblázat: Az alirokumab gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	Éves terápiás költség
Praluent 150 mg 2x, 2020-as kérelemben	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Praluent 150 mg 2x, 2023-as kérelemben	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a „stop” szabály nem került beépítésre az egészség-gazdaságtani modellbe.

- A modell alapesetében alkalmazott átmeneti valószínűségek az előző modellhez képest nem változtak.
- További változás, hogy a jelenlegi kérelem a Praluent 150 mg-os kiszerelésére irányul, míg a korábbi kérelmek a 75 mg-os verziót is tartalmazták. A Praluent alkalmazási előirata alapján az adagolás függ a betegek LDL-C értékétől, azonban a ≤ 70 mg/dL érték így konzervatív becslésnek tekinthető a nagyobb hatóanyag tartalmú készítmény esetén.

4.2.1 Költséghatékonyság

A Kérelmező által benyújtott elemzésből alapesetben kapható konklúzió alapján az alirokumab jelentős többletköltségek mellett többlet-egészségnyereséget biztosít a komparátornak választott placebo+sztatin+ezetimib kezeléshez képest. Az alapeseti elemzés eredményeképp kapott inkrementális költséghatékonysági hányados 40 éves időtávon, az elemzés feltételezései mentén releváns küszöbérték felett van.

Az egészség-gazdaságtani irányelv a költséghatékonysági küszöbértéket a nem ritka betegségek kezelésére szánt gyógyszerek esetén a többlet-egészségnyereség mutató (TEM) értéke mentén definiálja.

$$\text{többlet – egészségnyereség mutató (TEM)} = \frac{QALY_{\text{vizsgált technológia}} - QALY_{\text{komparátor}}}{QALY_{\text{vizsgált technológia}}}$$

$$TEM = \frac{11,42 - 10,47}{11,42} \approx 0,08$$

Jelen esetben a TEM értéke 0,00 és 0,25 közé esik, így az irányadó költséghatékonysági küszöbérték az egy főre jutó GDP 1,5-szerese, azaz 8 535 905 Ft / QALY lenne. A releváns küszöbérték eléréséhez szükséges árcsökkentés mértéke az excel modellben található hiba miatt nem számszerűsíthető.

Az egészség-gazdaságtani elemzés eredményeit a következő táblázat mutatja.

5. táblázat: Az egészség-gazdaságtani elemzés eredményei

	Költség	Egészségnyereség	Inkrementális költség	Inkrementális egészségnyereség	ICER
Praluent 150 mg 2x	XXX Ft	11,42 QALY	XXX Ft	0,96 QALY	XXX Ft/QALY
Placebo+sztatín+ezetimib	XXX Ft	10,47 QALY	ref.	ref.	ref.

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

A többlet-egészségnyereség forrása az LDL-C koleszterinszint csökkenésből, valamint a CV haláleset események elkerüléséből, míg a többletköltségek forrása a gyógyszer akvizíciós költségeiből származik, ugyanakkor megtakarítások várhatóak a hospitalizáció elkerült költségeiből.

A beküldött egészség-gazdaságtani elemzésben a Kérelmező a készítmény befogadása esetén vállalta, hogy a gyógyszerkészítményre árkedvezményt biztosít, mely esetében az egészség gazdaságtani-elemzés eredményei a következők:

Placebo vs. Praluent: ICER= **XXX Ft/QALY**

- Placebo vs. ACS (0-12 months); ≥ 100 mg/dL: XXX forint/QALY
- Placebo vs. ACS >12 monts ; ≥ 100 mg/dL: XXX forint/QALY
- Placebo vs. ACS (0-12 months); ≥ 130 mg/dL: XXX forint/QALY
- Placebo vs. ACS >12 monts ; ≥ 130 mg/dL: XXX forint/QALY

A Kérelmező által felvázolt árak a nettó gyártói árak, melyeket a Kérelmező sem a modellben, sem pedig az egészség-gazdaságtani elemzésben nem ismertetett.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy az alirokumab kezelés a Kérelmező által javasolt árkedvezmény mellett sem költséghatékony a placebo komparátorhoz képest. A terápia költséghatékonyságának igazolásához további árcsökkentés szükséges, melynek mértéke technikai okok miatt ugyanakkor nem meghatározható (lásd részletesen 5.2 fejezetben).

4.2.2 Költségvetési hatás

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám az alirokumab terápia esetében (figyelembe véve az ACS 0-12, valamint ACS <12 mentén képzett különféle alpopulációk szerinti, rendre 50%-50%,-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év

végére 594-933-1 342-1 762 főre tehető. Ez évente rendre 2 563, 7 472, 13 196 és 19 731 dobozforgalmat jelent.

A komparátor placebo+sztatín+ezetimib kezelés esetén nincs különálló gyógyszeres terápiás költség. Az alirokumab gyógyszeres kezelés költsége évente XXX Ft.

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, az alirokumab terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX, XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben mely tisztán a gyógyszerköltség.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a SANOFI-AVENTIS a készítmény reguláris befogadása érdekében vállalja, hogy a gyógyszerkészítményre árkedvezményt biztosít, mely figyelembevétele esetén a vállalt nettó gyártói ár szerinti kasszahatás a placebo+sztatín+ezetimib komparátor költségeit is figyelembe véve XXX, XXX, XXX és XXX Ft.

6. táblázat: Kérelmező által becsült bruttó és nettó támogatás-kiáramlás támogatás-volumen szerződés esetén

	Y1	Y2	Y3	Y4
Kezelési költség (évente)/ beteg	XXX Ft			
Éves becsült új betegek száma	362	387	481	516
Dobozforgalom	2 563	7 472	13 196	19 731
Becsült bruttó támogatás-kiáramlás Praluent 150 mg 2x támogató döntést követően Támogatott áron számítva	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Becsült nettó támogatás-kiáramlás	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: Praluent társadalombiztosítási támogatási kérelem alapján TtF saját szerkesztés

5 A benyújtott elemzés limitációi

5.1 Orvosszakmai limitációk

Az alirokumab kardiovaszkuláris rizikócsökkentésre gyakorolt hatása igazolt, ugyanakkor ennek mértéke eltérő lehet a beteg rizikójától és az alkalmazott egyéb lipidcsökkentő kezelésektől függően.

Az elemzés alapját képező OUTCOMES vizsgálatban a beválasztási kritériumok között nem szerepel a kért indikációs pontban megnevezett 3+1 hónapos sztatín+ezetimib terápia, azonban a kérelmező a korábbi TtF értékelésre adott válaszelevelében az alábbi kiegészítéseket tette:

„Az alábbi betegarányt képviselte az ezetimib-bel is kezelt betegek száma – ideértve a sztatín feletti add-on és monoterápiás kezeléseket is:

	Alirocumab (N=9462)	Placebo (N=9462)
Medications at randomization — no. (%)		
Lipid-modifying agents		
High-intensity atorvastatin/rosuvastatin	8380 (88.6)	8431 (89.1)
Atorvastatin 80 mg or rosuvastatin 40 mg	2607 (27.6)	2572 (27.2)
Atorvastatin 40 mg or rosuvastatin 20 mg	5773 (61.0)	5859 (61.9)
Low or moderate-intensity atorvastatin/rosuvastatin	830 (8.8)	777 (8.2)
Other statin	19 (0.2)	27 (0.3)
No statin	227 (2.4)	233 (2.5)
Ezetimibe	269 (2.8)	285 (3.0)

*Az ezetimib betegcsoport a fentiek miatt nem eredményezett statisztikailag szignifikáns eredményt, emiatt a kért eredményeket a CVOT vizsgálatunk alapján nem tudjuk bemutatni. Az alirokumab klinikai programja során az ezetimib-bel szembeni hatásosságát hasonlították össze, az ezetimib mint háttérterápia melletti hatásosság vizsgálatára nem került sor. Az egészség-gazdaságtani modell a betegpopuláció háttérterápiájától függetlenül ugyanazzal a hatásossági értékkel dolgozik (LDL-C csökkenés mértéke alirokumab mellett 49.3%), ennek fényében az elemzésünket tekinthetjük konzervatívnak, amennyiben **az ezetimib háttérterápia járulékos hatásossága nem kerül számszerűsítésre, csak a költségek terén**. Az általunk kérelmezett támogatott indikáció nem feltételezi, hogy az alirokumab sztatín + ezetimib háttérterápia mellett kerül alkalmazásra, mindösszesen azt, hogy 3 hónap sztatín és egy hónap ezetimib kezelést követően kapja a beteg az alirokumabot.”*

Az OUTCOMES vizsgálatban a statisztikai tesztelési hierarchia megbukott a teljes mortalitás értékelését megelőzően, így az formálisan nem értékelhető.

Az OUTCOMES vizsgálat *post hoc* elemzése során alacsonyabb volt az összmortalitás az alirokumab karon, ugyanakkor ezt alacsony szintű evidencia támasztja alá, aminek interpretálhatósága a kérelmezett indikációra nézve további bizonytalansággal terhelt.

5.2 Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező nem építette be az úgynevezett „stop” szabályt, mely esetében azon betegek, *akiknek a LDL-C szintje a kezelés megkezdését követő első hónap után nem éri el az elvárható 50%-os ill. legalább az 1,8 mmol/l (70 mg/dl) csökkenés mértékét, nem folytatnák a terápiát*. Az egészség-gazdaságtani elemzésben ez egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely az alapeseti konklúzióra nézve valószínűleg nincs hatással, ugyanakkor a terápia költséghatékony árszintjének meghatározása szempontjából jelentős limitáció.

További limitáció, hogy a modellben a „Markov-A Mix” fülön a „Treatment costs (not discounted)” cella által hivatkozott cellák, melyek az éves gyógyszer költségeket a „Control” fül K8:K14 celláiból származtatják, melyek visszanyúlnak az Introduction fül F490 és F491-es cellájára, ahol az alirokumab éves költségei találhatók, nem hivatkozza be és az értékek

változtatása esetén az eredmény nem változik. Az árcsökkenés mértékének meghatározásához szükség van ennek a hibának a javítására.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a modellben alkalmazott időtáv túlbecsült. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az időtáv egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely ugyanakkor a konklúzióra nézve nem jelentős.

7. táblázat: Az elemzés időtávja és az egészség-gazdaságtani modell eredményei

	Költség	Egészségnyereség	Inkrementális költség	Inkrementális egészségnyereség	ICER
40 éves időtáv	XXX Ft	11,42 QALY	XXX Ft	0,96 QALY	XXX Ft/QALY
20 éves időtáv	XXX Ft	10,03 QALY	XXX Ft	0,58 QALY	XXX Ft/QALY
15 éves időtáv	XXX Ft	8,69 QALY	XXX Ft	0,37 QALY	XXX Ft/QALY

Forrás: TEF saját szerkesztés

Rövidebb időtávon az ICER meghaladja a releváns költséghatékonysági küszöbértéket (XXX Ft / QALY).

6 Nemzetközi kitekintés

A francia HAS legfrissebb újraértékelésében (2021.12.08.) úgy találta, hogy mivel az előny/kockázat arány magas, a Praluent adása javasolt felnőtteknek szekunder prevencióban (korábbi ACS és LDL-C $\geq 0,7$ g/l), optimalizált lipidcsökkentő terápiában kombinációként vagy önmagában, ha sztatín- és/vagy ezetimib-ellenjavallat vagy -intolerancia áll fenn. Az ilyen betegek prevalenciája azonban alacsony. A terápiás szükséglet fennáll és kielégítetlen, ha a kóros LDL-C-szinttel rendelkező betegnek sem sztatínok, sem ezetimib nem adhatók, illetve részben kielégített, ha csak az egyik csoporttal szemben áll fenn ellenjavallat vagy intolerancia.

Mivel csak a köztes végpontra (LDL-C-szint) kimutatott a hatás és a kérelmezett alcsoportban feltáró vizsgálat áll rendelkezésre, a szervezet szerint a morbiditásra, a mortalitásra és az életminőségre kifejtett többletelőny nincs bizonyítva, így a terápiás stratégiában jelentkező klinikai többletelőny nem igazolható. A Praluent adása harmadvonalban javasolt.

A fent említett populációban a klinikai előny lényegesnek (*substantial*) minősül. A bizottság kórházi felhasználásra és közforgalomba támogatással befogadta. A támogatás ajánlott mértéke 65%.

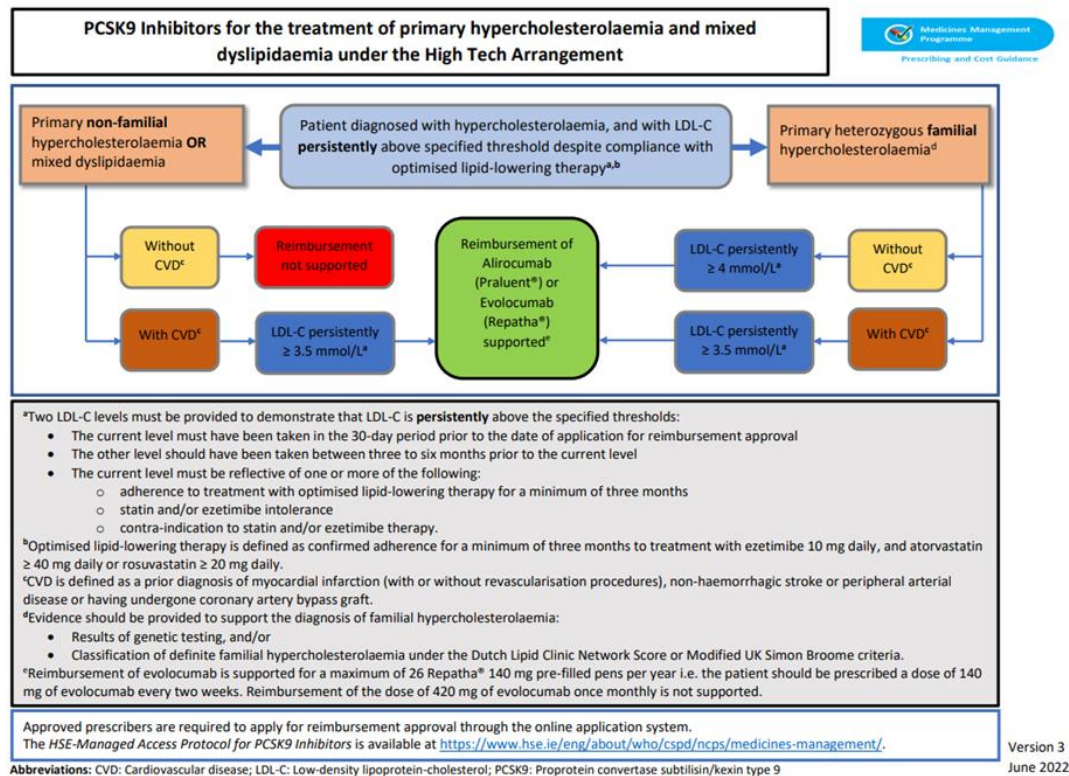
A transzparencia bizottság felhívta a figyelmet a helytelen gyógyszerhasználat kockázatára, azaz lehetséges, hogy a kezelést az arra nem jogosult populáció esetén alkalmazzák, különös tekintettel, ha

- a beteg nem a nagyon nagy kardiovaszkuláris kockázatú csoportba tartozik;
- így a lehetőségek ellenére a beteg nem optimális kezelést kap.

A német **IQWiG** a Praluent készítményt 2019.02.01-én értékelte. Ekkor klinikai többletelőny nem igazolódott, sem a sztatinkezelésre alkalmas betegek esetén, sem azoknál, akiknél sztatin-kontraindikáció vagy -ellenjavallat áll fenn. Az OUTCOMES vizsgálatban, a sztatinkezelésre alkalmas betegek esetén a komparátorkar gyógyszerelését a szervezet kifogásolta: ez alapján a klinikai többletelőny nem volt értékelhető. (Az alirokumab-kar a maximális sztatin dózist kapta, a komparátorkar csak a beállított sztatinkezelést.) A vizsgálat a sztatin-kontraindikációval vagy -ellenjavallattal rendelkező szubpopuláció esetén sem volt alkalmas a klinikai többletelőny jellemzésére.

A brit **NICE** a készítményt 2016. június 22-én értékelte (felülbírálat 2019. augusztusában). A szervezet feltételesen támogatja a terápia alkalmazását. A készítmény használata csak akkor ajánlott a kérelmezett indikációban (szekunder prevencióban), ha az eseményt elszenvedett beteg LDL-C-szintje a maximálisan tolerálható dózisú egyéb lipidcsökkentő terápia mellett huzamosan meghaladja a 4 mmol/l –t (többszeri esemény esetén esetén a 3,5 mmol/l-t). A gyártó árcsökkentéssel biztosítja a készítmény elérhetőségét.

Az ír **NCPE** 2017.06.06-án kelt értékelésében a készítmény primer hiperkoleszterinémiában és kevert diszlipidémiában nem bizonyult költséghatékonyak, ezért a támogatásba vételét az NCPE nem javasolta, ugyanakkor a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást vizsgáló ODYSSEY OUTCOMES vizsgálat publikációját követően további értékelést tartott érdemesnek. A HSE (Health Service Executive, Ireland) 2018.03.20-án teljes egészében és farmakoökonómiailag újraértékelte a készítményt, majd konzultációk kezdődtek a kérelmezővel. 2019.02.27-én új beadvány érkezett. A HSE bizalmas ártárgyalásokat követően 2021 áprilisában támogatásba fogadta a készítményt az alábbiak szerint:



2. ábra: Az NCPE által jóváhagyott finanszírozási eljárásrend PCSK9i-k esetén

A kanadai CADTH 2016.07.20-án kiadott értékelésében a Praluent készítményt árcsökkentés mellett ajánlotta. Kanadában az evolokumab PCSK9-inhibitor használata engedélyezett. Mivel a CADTH-hoz beadott vizsgálatok egyike sem végez alirokumab–evolokumab direkt összehasonlítást, és az irodalomban indirekt összehasonlításból származó bizonyítékok sem álltak rendelkezésre, az alirokumab evolokumabhoz viszonyított relatív hatásosságát és biztonságosságát nem tudták megítélni. Leírták továbbá, hogy az alirokumab hosszútávú biztonságosságára nézve még kevés bizonyíték áll rendelkezésre. Bár elérhetők post-hoc analízisek a LONG TERM vizsgálatból, az alirokumab CV morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatása egyelőre ismeretlen.

7 Konklúzió

A benyújtott kérelem és a mellékletei megegyeznek a 200430/2-es NEAK regisztrációs számú, 2020. májusában benyújtott beadvánnyal és mellékleteivel, azokhoz képest kiegészítő információt tartalmaznak.

A beadványban kiegészítésként bemutatott és a TéF célzott irodalomkeresése során azonosított források a 65/20-as TéF értékelés konklúzióját érdemben nem befolyásolják. Tekintettel az eljárási folyamat sajátos jellemzőire, a TéF nem módosítja korábbi véleményét.

Az *elemzés populációjában* a klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az alirokumab terápia nyújtotta klinikai többletelőny *megléte* igazolható, mértéke nem meghatározható a standard lipidcsökkentő terápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető elsődleges kompozit (coronaria betegség miatti halálozás, nem-fatális miokardiális infarktus, fatális vagy nem fatális ischaemiás stroke, vagy instabil angina miatti hospitalizáció) végponton. Ezt magas evidencia szintű, bizonytalan torzítási kockázatú fázis III-as vizsgálatból származó adatok támasztják alá.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a mortalitást jellemző, a beteg számára leginkább releváns végpontokon a hatás nem volt statisztikailag szignifikáns.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az alirokumab alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a placebo+sztatin+ezetimib komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a placebo+sztatin+ezetimib komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A Praluent 150 mg előretöltött injekciós tollban 2x társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

A TéF felhívja a figyelmet arra, hogy a kérelem érdemi változtatás nélküli újbóli benyújtása kerülendő gyakorlat. A kérelem ismételt benyújtása esetén javasolt figyelembe venni az OGYÉI publikus weblapján elérhető ajánlásgyűjtemény szempontjait.

Mellékletek

1. számú melléklet: A klinikai többletelőny részletes jellemzése

8. táblázat: A kérelmezett technológia által nyújtott klinikai többletelőny értékelése az ODYSSEY OUTCOMES klinikai vizsgálat eredményei alapján

Az *elemzés populációjában* klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az alirokumab terápia nyújtotta a klinikai többletelőny *megléte* igazolható, mértéke nem meghatározható a standard lipidcsökkentő terápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető elsődleges kompozit (coronaria betegség miatti halálozás, nem-fatális miokardiális infarktus, fatális vagy nem fatális ischaemiás stroke, vagy instabil angina miatti hospitalizáció) végponton. Ezt magas evidencia szintű, bizonytalan torzítási kockázatú fázis III-as vizsgálatból származó adatok támasztják alá.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a mortalitást jellemző, a beteg számára leginkább releváns végpontokon a hatás nem volt statisztikailag szignifikáns.

- Végpont relevanciája (klinikai, betegek számára)**

A coronaria betegség miatti halálozás, nem-fatális miokardiális infarktus, fatális vagy nem fatális ischaemiás stroke, vagy instabil angina miatti hospitalizáció kompozit végpont klinikailag releváns.

- **Hatásosságbeli különbség (a komparátor terápiával szemben)**

Figyelembe vett adatok és eredmények:

A betegek 9,5% (alirokumab) vs. 11,1%-ánál (placebo) volt esemény a primer végponton (HR: 0,85; 95% CI: 0,78-0,93; p=0,0003).

Konklúzió:

hatásosságbeli különbség valószínűsíthető, de mértéke nem meghatározható

- **Evidenciaszint**

Az ODYSSEY OUTCOMES vizsgálat fázis III-as, kettősvak, randomizált, kontrollált vizsgálat, mely alapján magas szintű evidenciának számít.

- **Torzítási kockázat**

Az ODYSSEY OUTCOMES vizsgálat torzítási kockázata Wang és mtsainak elemzése alapján bizonytalan.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
FOURIER	+	+	+	+	?	+	+
GLAGOV	+	+	+	+	-	+	+
ODYSSEY COMBO I	+	+	+	+	+	+	+
ODYSSEY COMBO II	+	+	+	+	+	+	+
ODYSSEY LONG TERM	+	+	+	+	-	+	+
ODYSSEY OUTCOMES	+	+	+	+	?	+	+
ORION- 10	+	+	+	+	-	+	?
ORION- 11	+	+	+	+	-	+	?
PACMAN-AMI	+	+	+	+	+	+	+

2. számú melléklet: A minimálisan szükséges kezelési idő (MSZKI) kiszámítása

A TéF számításai szerint az egy haláleset elkerüléséhez minimálisan kezelni szükséges betegszám 163 beteg a placebohoz viszonyítva.

Ez az éves maximálisan kezelni tervezett 1762 fő beteget figyelembe véve évente a negyedik év végére 10,8 haláleset elkerülésével járhat a placebohoz viszonyítva.	alirokumab kar	placebo kar
Halálesetek száma	334	392
Összes beteg	9462	9462
Kumulatív incidencia (esemény %-os előfordulási gyakorisága)	3,53%	4,14%
ARR ($KI_{[komparátor]} - KI_{[vizsgált\ eljárás]}$) (%)	0,61%	
MSZB	163,14	
Kérelmező által becsült betegszám (a 4. évben)	1762	
Évente megnyert életek (becsült betegszám/MSZB)	10,80	

Forrás: TéF számítás az ODYSSEY OUTCOMES vizsgálat adatai alapján

IS: incidencia-sűrűség, ARR: abszolút kockázati mutató, MSZB: minimálisan kezelni szükséges betegszám egy elkerült vagy megnyert kimenetelhez, átlagos kezelési időt feltételezve, MSZKI: minimális kezelési idő egy elkerült vagy megnyert kimenetelhez, hónapokban mérve