



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 55/2020 z dnia 9 marca roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Praluent (alirokumab) we wskazaniu: miażdżyca wielopoziomowa (ICD-10: I70)

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Praluent (alirokumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, we wskazaniu: miażdżyca wielopoziomowa (ICD-10: I70).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W 2013 r. w Polsce z przyczyn kardiologicznych zmarło ponad 177 tys. osób, co stanowiło 45,8% wszystkich zgonów. Miażdżyca stanowiła ponad 20% zgonów wśród chorób sercowo-naczyniowych. Do jej następstw zalicza się między innymi przedwczesne zgony, niezdolność do pracy jak również obniżenie jakości życia. Szczególnie zagrożoną zawałem serca i udarem mózgu grupą pacjentów są osoby z miażdżycą tętnic wieńcowych, w szczególności po przebytych zawałach serca, miażdżycą zlokalizowaną w innych łóżyskach naczyniowych i poziomem cholesterolu LDL ≥ 100 mg%.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Dostępne dane kliniczne dotyczące efektywności klinicznej alirokumabu u pacjentów z miażdżycą, w tym u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz z chorobą wielonaczyniową pochodzą z badania ODYSSEY OUTCOMES. Wyniki badania wskazują, że w grupie leczonej alirokumabem ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych jest istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie otrzymującej placebo (HR=0,85 (95% CI: 0,78; 0,93); $p < 0,001$). Natomiast w odniesieniu do poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE) oraz zgonów, w subpopulacjach pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym oraz z wieloma



wcześniejszymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą pacjentów stosujących alirokumab a grupą otrzymujących placebo. Nie stwierdzono także istotnych różnic pod względem MACE w subpopulacji z chorobą wielonaczyniową, z chorobą tętnic obwodowych (PAD) i chorobą wieńcową (CAD), z CAD i chorobą naczyń mózgowych (CeVD) oraz u pacjentów z CAD, PAD i CeVD. Równocześnie w subpopulacjach z CAD i CeVD oraz z CAD, PAD i CeVD, w grupie stosującej alirokumab stwierdzono mniejszy odsetek zgonów niż w grupie placebo, natomiast w subpopulacji z CAD i CeVD różnice nie były istotne statystycznie.

Alirokumab efektywnie obniża poziom LDL-C. Zarówno w badaniach Bruckert, 2019 jak i Vallejo-Vaz 2019 stwierdzono istotną przewagę alirokumabu pod względem obniżania poziomu LDL-C nad statynami i ezetymibem. Z kolei badanie efektywność praktycznej PEARL wykazało, że 24 tygodniowa terapia alirokumabem pozwala na uzyskanie poziomu LDL-C poniżej 70mg% u około 50% pacjentów. Terapia alirokumabem pozwalała na stałą redukcję LDL-C w trakcie badania, redukcja obserwowana była od 2 tygodnia leczenia.

Wytyczne kliniczne wskazują, iż po niepowodzeniu terapii statynami oraz terapii skojarzonej statynami i ezetymibem, u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka, w tym u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycy należy wdrożyć leczenie inhibitorami PCSK9.

Bezpieczeństwo stosowania

Według charakterystyki produktu leczniczego najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były: reakcje związane z infuzją, zmęczenie, nudności, biegunka, skurcze mięśni, gorączka, kaszel, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, czuciowa neuropatia obwodowa i zakażenie górnych dróg oddechowych. Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, obrzęk płuc, grypa, gorączka, biegunka i migotanie przedsionków.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

EMA w swoim raporcie oceniającym potwierdziła skuteczność alirokumabu w zarejestrowanych wskazaniach. Alirokumab wykazywał akceptowalny profil bezpieczeństwa przy porównywalnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych względem z grupy placebo.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii wynosi: XXXXXXXXXX PLN brutto. Komparatorem dla wnioskowanej terapii jest inny lek

o takim samym mechanizmie działania - ewolokumab, którego koszt 3 miesięcznej terapii jest wyższy.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Koszt 3 miesięcznej terapii alirokumabem wynosi: ████████ PLN brutto. powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny produktu, a także ze względu na niepewności dotyczące dawkowania produktu.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W chwili obecnej jedynymi zatwierdzonymi inhibitorami PCSK9 są alirokumab i ewolokumab. Skuteczność ewolokumabu (EWO) opisano na podstawie badania FOURIER oraz ChPL Repatha. W badaniu FOURIER ewolokumab w porównaniu z placebo istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru, rewaskularyzacji wieńcowej lub hospitalizacji z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych lub śmiertelności ogólnej. Nie wykazano także, istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem reakcji w miejscu wkłucia, które występowały częściej w grupie pacjentów otrzymujących ewolokumab.

Podsumowanie

Stosowanie inhibitorów PCSK9, w tym alirokumabu jest rekomendowanym postępowaniem w przypadku braku możliwości osiągnięcia docelowego poziomu LDL-C u pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wyniki badań wskazują na pozytywny efekt leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych a rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie leków z tej grupy w przypadku nieskuteczności leczenia hipolipemizującego przy pomocy statyn, fibratów i ezetimibu.

Niemniej należy zauważyć, że wyniki analiz dotyczących alirokumabu w subpopulacjach pacjentów z miażdżycą wielonaczyniową oraz z bardzo wysokim ryzykiem nie są jednoznaczne. Ponadto produkty wnioskowane w procedurze RDTL dotyczą sytuacji ratowania życia lub zdrowia pacjentów, gdy wszystkie finansowane ze środków publicznych leki były nieskuteczne co w rozpatrywanym przypadku nie jest oczywiste. W rozpatrywanym przypadku, konieczne jest wykazanie, że inne stosowane terapie

hipolipemizujące nie pozwoliły na osiągnięcie odpowiedniej redukcji poziomu LDL-C.

Główne argumenty decyzji

Brak informacji o efektach dotychczasowego leczenia, wystarczających dla uznania, że leczenie było prawidłowe i nieskuteczne (dawki leków, stężenia markerów biochemicznych).

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.19.2020 „Praluent (alirokumab) we wskazaniu: miażdżyca wielopoziomowa (ICD-10: I70)”. Data ukończenia: 4 marca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Sanofi-Aventis).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Sanofi-Aventis 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi-Aventis.