



## Opinia nr 28/2020

z dnia 12 marca 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Praluent (alirokumab) we wskazaniu: miażdżyca wielopoziomowa (ICD-10: I70), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784, z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Praluent (alirokumab) we wskazaniu: miażdżyca wielopoziomowa (ICD-10: I70) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Praluent (alirokumab) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu miażdżyca wielopoziomowa (ICD-10: I70).

Zgodnie z otrzymanym zleceniem oceniana technologia miałyby być zastosowana u pacjentów z miażdżycą wielopoziomową, z przebyciem więcej niż 1 epizodem sercowo-naczyniowym, bez stwierdzonej hipercholesterolemii rodzinnej oraz wcześniejszym leczeniem statynami oraz ezety nibem.

W ramach analizy skuteczności klinicznej alirokumabu odnaleziono badania, w których przedstawione zostały wyniki dla subpopulacji pacjentów z wskazaniem zbieżnym z wnioskowanym. W randomizowanym badaniu ODYSSEY OUTCOMES wyniki w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był ciężkie niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe-MACE (zdefiniowane jako: zgon w wyniku choroby wieńcowej, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, zakończony i zakończony zgonem udar niedokrwienny mózgu i niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji), wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy alirokumabem a placebo w subpopulacjach zbliżonych do wnioskowanych.

Odnalezione analizy post-hoc badań randomizowanych (*Bruckert 2019, Vallejo-Vaz 2019*) wskazują, że u pacjentów stosujących alirokumab obniżył się poziom LDL-C względem wartości początkowych., jednak tylko w publikacji Bruckert 2019 wyniki były istotne statystycznie.



Chociaż wytyczne kliniczne zalecają terapię z zastosowaniem inhibitorów PCSK9 to nie odnoszą się wprost do populacji zgodnej ze zleceniem Ministra Zdrowia (MZ) (odnoszą się do populacji po niepowodzeniu leczenia statynami i ezetymibem, w tym u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka, u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka z ostrymi zespołami wieńcowymi czy u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych). Mając to na uwadze, jak również przedstawione wyniki badań, należy uznać za niepewne to, czy w populacji określonej zleceniem MZ będzie widoczny jakikolwiek efekt terapeutyczny alirokumabu, wobec czego finansowanie leku w tak zdefiniowanej populacji Prezes Agencji uznaje za niezasadne.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Praluent (alirokumab) we wskazaniu: miażdżyca wielopoziomowa (ICD-10: I70) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu wcześniejsze leczenie obejmowało: rozuwastatyna, ezetymib, fenofibrat, dodatkowo perindopryl, klopidogrel, kw. acetylosalicylowy, metoprolol, iwabradyna (2 zawały serca). Wskazano też, że nie rozpoznano rodzinnej hipercholesterolemii

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Miażdżyca to przewlekła choroba zapalna tętnic charakteryzująca się tworzeniem swoistych zmian w ścianie naczynia z naciekami zapalnymi, gromadzeniem lipidów i włóknieniem. Zaawansowane formy miażdżycy charakteryzują się znacznym pogrubieniem błony wewnętrznej w wyniku odkładania się cholesterolu oraz zmian włóknisto-rozplemowych, a jej powikłania wynikają zarówno z upośledzenia przepływu krwi w narządach, jak też zatorów w tętnicach i naczyniach mikrokrążenia, wywołanych skrzeplinami tworzącymi się na blaszce miażdżycowej. Choroba miażdżycowa jest najczęstszą patologią w układzie tętniczym. Ilość i rozległość zmian miażdżycowych jest u większości chorych proporcjonalna do wieku. Wśród osób młodych przed 35. rokiem życia najczęstszą lokalizacją miażdżycy są tętnice wieńcowe; objawowa miażdżyca w innych lokalizacjach jest domeną ludzi starszych. Jednakże w praktyce klinicznej nierzadko spotyka się chorych w 4. i 5. dekadzie życia z zaawansowaną wielopoziomową, tj. wieloobszarową miażdżycą. Biorąc pod uwagę klasyczne czynniki ryzyka, nie zawsze można wytłumaczyć zaawansowanie miażdżycy u tych chorych.

Wielopoziomowa miażdżyca charakteryzuje się występowaniem mnogich istotnych zwężeń w każdym z poszczególnych obszarów tętnicznych. Ilość i rozległość zmian miażdżycowych jest u większości chorych proporcjonalna do wieku.

W 2013 r. w Polsce z przyczyn kardiologicznych zmarło ponad 177 tys. osób, co stanowiło 45,8% wszystkich zgonów, tj. na każde 100 tys. ludności kraju 461 osób zmarło w wyniku schorzeń układu krążenia. Miażdżyca (ICD-10 I70) stanowiła ponad 20% zgonów wśród chorób sercowo-naczyniowych, tj. ponad 36 tys. wskazań w 2013 r., z czego ponad 34 tys. dotyczyło uogólnionej i nieokreślonej miażdżycy.

Miażdżyca coraz częściej stwierdzana jest wieloobszarowo. Rozpowszechnienie wielopoziomowej miażdżycy ocenia się różnie – od 10 do 71% wśród chorych z miażdżycą w zależności od wykorzystywanych metod obrazowych oraz przyjętych kryteriów rozpoznania „zajęcia” obszaru.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W najnowszych europejskich wytycznych (ESC/EAS 2019) wskazano, iż po niepowodzeniu leczenia statynami, a następnie statynami i ezetymibem należy włączyć terapię z zastosowaniem inhibitorów PCSK9 (alirokumab lub ewolokumab.)

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinię eksperta klinicznego można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologię alternatywną stanowić będzie inny inhibitor PCSK9: ewolokumab.

Ewolokumab jest aktualnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.101. „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)” (razem z alirokumabem). Został zarejestrowany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo
- w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

### Opis wnioskowanej technologii medycznej

Alirokumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, które wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z proproteinaową konwertazą subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin kexin type 9*, PCSK9).

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

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

Wnioskowane wskazanie obejmuje miażdżycę wielopoziomową (ICD-10: I70) u pacjentów wcześniej leczonych, którzy przeszli zawał serca i zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym.

### Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Poniżej przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej oraz wyniki dla subpopulacji odpowiadającej wskazaniu opisanemu w zleceniu MZ.

Do przeglądu włączono:

- badanie RCT ODYSSEY OUTCOMES, do którego włączano pacjentów z miażdżycą, u których wystąpił co najmniej 1 epizod sercowo-naczyniowy. Liczba pacjentów w badaniu: 18 924 okres obserwacji: 5 lat (mediana: 2,8 lat). Publikacje, w których przedstawiano wyniki dla poszczególnych subpopulacji pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES:
  - Roe 2019 – subpopulacja pacjentów z: bardzo wysokim ryzykiem (ang. *very high risk*, VHR) ogółem oraz z VHR z wieloma wcześniejszymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi o podłożu miażdżycy (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) i pacjentów z VHR z 1 wcześniejszym ASCVD i wieloma innymi czynnikami zwiększającymi ryzyko;
  - Jukema 2019 - subpopulacja pacjentów z chorobą wielonaczyniową: z chorobą tętnic obwodowych (ang. *peripheral artery disease*, PAD) i chorobą wieńcową (ang. *coronary artery disease*, CAD), z CAD i chorobą naczyń mózgowych (ang. *cerebrovascular disease*, CeVD) oraz u pacjentów z CAD, PAD i CeVD
- publikację Bruckert 2019 (analiza *post-hoc*, badań ODYSSEY, poza ODYSSEY OUTCOMES), w której przedstawiono wyniki dotyczące pacjentów po przebytych epizodach sercowo-naczyniowych. Liczba pacjentów: 2180, okres obserwacji: 24 tyg.;
- publikację Vallejo-Vaz 2019 (analiza *post-hoc* badań ODYSSEY, poza ODYSSEY OUTCOMES), w której przedstawiono wyniki dotyczące subpopulacji pacjentów z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek oraz chorobą wielonaczyniową (ang. *polyvascular disease*, PoVD). Liczba pacjentów: 943, Okres obserwacji: do 104 tyg.;
- badanie PEARL (Parhofer 2019) – otwarte, prospektywne, nieinterwencyjne badanie przeprowadzone w Niemczech ( w ramach skuteczności praktycznej).

W ocenie skuteczności wykorzystano następujące parametry:

- HR (ang. Hazard Ratio) – iloraz hazardu określa względne prawdopodobieństwo zajścia jakiegoś zdarzenia w grupie badanej w porównaniu do grupy komparatora w określonym czasie przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.
- RR (ang. Relative Risk, Risk Ratio) - ryzyko względne określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora.

### Skuteczność

#### Badanie ODYSSEY OUTCOMES

Wyniki dla populacji ogólnej badania wskazują, że w grupie leczonej alirokumabem ryzyko wystąpienia ciężkiego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego (ang. *major adverse cardiovascular events*, MACE) było istotnie statystycznie mniejsze o 15% niż w grupie otrzymującej placebo (HR=0,85 (95% CI: 0,78; 0,93)).

Spośród głównych drugorzędowych punktów końcowych, ryzyko było istotnie statystycznie niższe u pacjentów stosujących alirokumab niż otrzymujących placebo w odniesieniu do (populacja ogólna badania):

- jakiegokolwiek zdarzenia związanego z chorobą niedokrwinną serca HR=0,88 (95% CI:0,81; 0,95), ryzyko niższe o 12%
- poważnej choroby niedokrwiennej serca HR =0,88 (95% CI:0,80; 0,96), ryzyko niższe o 12%

- jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego, HR=0,87 (95% CI:0,81; 0,94) ryzyko niższe o 13%
- złożonego zgonu z jakiegokolwiek przyczyny HR=0,86 (95% CI:0,79; 0,93) ryzyko niższe o 14%
- zawału mięśnia sercowego bez zgonu HR= 0,86 (95% CI:0,77; 0,96) ryzyko niższe o 124%
- udaru niedokrwienego mózgu niezakończony zgonem HR=0,72 (95% CI:0,57; 0,91) ryzyko niższe o 28%

Ogółem zmarło 3,5% pacjentów w grupie alirokumabu i 4,1% w grupie placebo.

Wyniki dla supopulacji wskazują, że w żadnej z omawianych grup pacjentów nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy alirokumabem a placebo w odniesieniu do MACE i zgonów.

#### Badanie Bruckert 2019

Po 24 tyg. obserwacji, stosowanie alirokumabu istotnie statystycznie obniżyło poziom LDL-C względem wartości początkowych (baseline). Pacjenci leczeni alirokumabem oraz statynami osiągnęli podczas terapii poziom LDL-C 47,6 mg/dL (dawka alirokumabu 150 mg) lub 63,1 mg/dL (gdy była możliwa zmiana dawki alirokumabu z 75 do 150 mg), natomiast w grupie placebo poziomy te były wyższe, odpowiednio: 118,5 mg/dL i 126,1 mg/dL.

#### Vallejo-Vaz 2019

Pacjenci z ASCVD i PoVD stosujący alirokumab uzyskali poprawę/większą poprawę poziomu LDL-C względem baseline niż pacjenci stosujący placebo (alirokumab: -59,1% vs placebo: 1,1%) czy ezetymib (alirokumab: -52,2% vs ezetymib: -22,3%), jednakże różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej.

#### Badanie PEARL

Po 24 tygodniach terapii alirokumabem średni poziom LDL-C istotnie statystycznie obniżył się względem baseline o 48,6%. Osiągnięta redukcja LDL-C pozwoliła u 48,5% pacjentów (n=297) uzyskać poziom LDL-C  $\leq$  70 mg/dL lub  $\leq$  70 mg/dL (w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego), a u 55,6% pacjentów uzyskać ich docelowe wartości LDL-C określone przez lekarza. Terapia alirokumabem pozwalała na stałą redukcję LDL-C w trakcie badania, redukcja obserwowana była od 2 tygodnia leczenia.

#### *Bezpieczeństwo*

#### Badanie ODYSSEY OUTCOMES

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE) oraz zaburzeń w wynikach laboratoryjnych była porównywalna w obu porównywanych grupach (różnice w AE (RR=0,98 (95% CI: 0,97; 1,00), p=0,035), SAE (RR=0,94 (95% CI: 0,89; 0,98), p=0,01) i AE prowadzących do zgonu (RR=0,81 (95% CI: 0,67; 0,99), p=0,04) pomiędzy porównywanymi grupami są na granicy istotności statystycznej).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (swędzenie, zaczerwienienie, obrzęk), występowały istotnie statystycznie częściej w grupie alirokumabu (3,8%) niż w grupie placebo (2,1%) (p< 0,001). Reakcje te miały zazwyczaj łagodny charakter, natomiast u 26 pacjentów w grupie alirokumabu i 3 w grupie placebo były przyczyną przerwania leczenia.

Zaburzenia neurokognitywne raportowano u 1,5% pacjentów w grupie alirokumabu i 1,8% w grupie placebo, udar krwotoczny u odpowiednio < 0,1% i < 0,2%. Zneutralizowane przeciwciała przeciwlekowe (ang. *neutralizing anti-drug antibodies*) stwierdzono u 0,5% pacjentów przyjmujących alirokumab i mniej niż 0,1% w grupie placebo.

#### Badanie Bruckert 2019

Alirokumab był ogólnie dobrze tolerowany w porównaniu z grupą kontrolną (placebo lub ezetynib). Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, wśród pacjentów, którzy wcześniej

doświadczyli zawału serca lub udaru niedokrwinnego, wystąpiło u 79,7% pacjentów stosujących alirokumab vs 81,5% pacjentów z grupy kontrolnej.

Ogólne odsetki poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, AE prowadzących do przerwania leczenia oraz AE prowadzących do zgonu były porównywalne w grupie alirokumabu i grupie kontrolnej (różnice w AE prowadzących do zgonu dla porównania alirokumabu względem ezetymibu są istotne statystycznie).

#### Badanie Vallejo-Vaz 2019

Profil bezpieczeństwa był porównywalny w obu grupach (alirokumab vs grupa kontrolna). Wyjątkiem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które występowały częściej w grupie alirokumabu. Reakcje te miały zazwyczaj łagodny charakter.

#### Badanie PEARL

Zdarzenia niepożądane raportowano u 10,3% populacji (najczęstsze to: bóle mięśni (7,3%), duszność (3,3%) i zmęczenie (3,3%)), a ciężkie zdarzenia niepożądane u 1,5%. Terapię alirokumabem przerwało 12,3% pacjentów (pacjenci utraceni: 2,8%). 6,0% pacjentów (n=37) przerwało terapię z powodu wystąpienia co najmniej 1 AE. Najczęściej raportowanymi AE prowadzącymi do przerwania leczenia (n=79 epizodów) były: wzrost poziomu LDL-C (9/79 epizodów, 11,4%), bóle mięśni (6/79, 7,6%) oraz duszność (5/79, 6,3%).

#### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Praluent do często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Praluent (alirokumab) należą: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych (w tym przede wszystkim ból w części ustnej gardła, katar, kichanie); zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień lub zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, ból i (lub) tkliwość). Nie raportowano działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ).

Na stronie Food and Drug Administration odnaleziono dane z września 2018 r. opisujące potencjalne sygnały o poważnych zagrożeniach/nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez FAERS (FDA Adverse Event Reporting System). W odniesieniu do inhibitorów PCSK9, w tym produktu Praluent (alirokumab, we wstrzyknięciu) raportowano objawy grypopodobne. Informacja znajduje się w aktualnej ChPL (częstość występowania nieznaną).

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie, którego dotyczy wnioski zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Praluent. Rrelacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez Europejską Agencję Leków (EMA) jako pozytywna.

#### *Ograniczenia analizy*

- w badaniu ODYSSEY OUTCOMES nie wszyscy (83,0%) włączeni pacjenci przeszli wcześniej zawał serca (dot. populacji ogólnej);
- do analiz Bruckert 2019 oraz Vallejo-Vaz 2019 włączano zarówno pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią, jak i bez rodzinnej hipercholesterolemii; nie przedstawiono osobnych wyników dla pacjentów bez rodzinnej hipercholesterolemii;
- w analizach Bruckert 2019 oraz Vallejo-Vaz 2019 nie wskazano kryteriów włączenia i wyłączenia z analiz, a jedynie kryteria włączenia i wyłączenia dla poszczególnych badań włączonych do tychże analiz;

- w badaniu PEARL większość pacjentów (90,2%) miało w przeszłości chorobę sercowo-naczyniową, w tym chorobę wieńcową 72,4%, jednakże tylko 33,0% miało ostry zespół wieńcowy

#### *Skuteczność technologii alternatywnej*

Skuteczność ewolokumabu (EWO) opisano na podstawie randomizowanego badania FOURIER, porównującego ewolokumab z placebo, wśród pacjentów z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego. Liczba pacjentów: 27 564. Mediana okresu obserwacji: 26 miesięcy (zakres międzykwartylowy: 22 – 30),

EWO w porównaniu z PLC istotnie statystycznie redukowało ryzyko wystąpienia:

- MACE+ (wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru, rewaskularyzacji wieńcowej lub hospitalizacji z powodu niestabilnej duszniczy bolesnej) HR=0,85 (0,79; 0,92), ryzyko niższe o 15%
- MACE (wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub wylewu ) HR=0,80 (0,73; 0,88), ryzyko niższe o 20%

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych lub śmiertelności ogólnej pomiędzy EWO a PLC.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy EWO a PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem reakcji w miejscu wkłucia, które występowały częściej w grupie pacjentów otrzymujących EWO. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy EWO a PLC w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i prowadzących do przerwania leczenia.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Oszacowania kosztu 3-miesięcznej/ rocznej terapii alirokumabem 1 pacjenta wynosi

- ██████████ zł brutto - na podstawie danych z wniosku;
- 7 273,38/29 093,52 zł brutto - na podstawie danych z Obwieszczenia MZ.

Koszt 3-miesięcznej/rocznej terapii technologią alternatywną (ewolokumab), oszacowany na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ, wynosi odpowiednio 6 842,79 / 27 371,16 zł brutto.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Na podstawie otrzymanej opinii eksperta niemożliwe jest oszacowanie dokładnej liczebności populacji docelowej ze wskazaniem określonym we wniosku (pacjenci z miażdżycą wielopoziomową po przebyłym zawałe serca bez rodzinnej hipercholesterolemii)

W swojej opinii ekspert kliniczny, oszacował liczbę pacjentów po przebyłym zawałe serca „STEMI lub NSTEMI w okresie 1-12 miesięcy przed włączeniem do programu oraz miażdżycą zlokalizowaną w tętnicach obwodowych i/lub dogłównych oraz LDL  $\geq$  100 mg% mimo trwającego 3 miesiące leczenia statyną lub statyną i ezetymibem” na około 600-1 000 pacjentów rocznie.

Koszty rocznej terapii alirokumabem wskazanej grupy pacjentów wynosić mogą od ██████████/17,5 mln zł do ██████████/29,1 mln zł ( w zależności od przyjętego kosztu na podstawie danych z wniosku/ Obwieszczenie MZ). Natomiast koszt terapii alternatywnej wynosić może 16,4 mln zł -27,4 mln zł rocznie.

Należy mieć przy tym na uwadze, że oszacowana grupa pacjentów jest populacją szerszą niż populacja z ocenianym wskazaniem, zatem uznać można powyższe oszacowania za konserwatywne.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono rekomendacje kliniczne następujących instytucji:

- European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society - ESC/EAS 2019;
- European Society of Cardiology / Polskie Towarzystwo Kardiologiczne - ESC/PTK 2017;
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne – PTK 2016;

Wszystkie wytyczne w leczeniu dyslipidemii zalecają stosowanie statyn. W najnowszych europejskich wytycznych (ESC/EAS 2019) wskazano, iż po niepowodzeniu leczenia statynami, a następnie statynami i ezetymibem należy włączyć terapię z zastosowaniem inhibitorów PCSK9, w tym u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka, u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka z ostrymi zespołami wieńcowymi czy u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych. Również polskie wytyczne (PTK 2016) wskazują na możliwość zastosowania terapii inhibitorami PCSK9 po niepowodzeniu intensywnego leczenia statynami: u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycy (przebyty zawał serca, rewaskularyzacja wieńcowa przezskórna lub kardiochirurgiczna, przebyty udar mózgu, choroby tętnic obwodowych, rewaskularyzacja obwodowa). W wytycznych ESC/EAS 2019 wskazano, iż obecnie jedynymi zarejestrowanymi inhibitorami PCSK9 są alirokumab i ewolokumab.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.02.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.6855.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: Praluent (alirokumab) roztwór do wstrzykiwań, 150 mg we wskazaniu: miażdżycy wielopoziomowa (ICD-10: I70), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.), na podstawie Opinii 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: miażdżycy wielopoziomowa (ICD-10: I70) oraz raportu nr OT.422.19.2020 „Praluent (alirokumab) we wskazaniu: miażdżycy wielopoziomowa (ICD-10: I70)”. Data ukończenia: 4 marca 2020 r.