

Alirokumab (Praluent[®]) w leczeniu pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

Odpowiedź na pismo
nr OT.4331.14.2020.KD.5

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Spis treści

Spis treści.....	3
Uwaga 1	4
Uwaga 2	5
Uwaga 3	10
Uwaga 4	11
Uwaga 5	12
Uwaga 6	13
Uwaga ogólna	14
Bibliografia	15

Uwaga 1

Przeгляд systematyczny badań spełnia wymogi art. 4 ust 2 pkt 1 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych w zakresie zgodności populacji przeglądu z populacją wnioskowaną. W odpowiedzi na uwagę Agencji w tabeli 2 na str. 14 analizy klinicznej doprecyzowano kryteria selekcji badań tak, aby literalnie odpowiadały zapisom wnioskowanego programu lekowego (PL). Dopisek dotyczący minimalnego czasu terapii statynami oraz ezetymibem w kryteriach kwalifikacji do przeglądu systematycznego, a także wykluczenie publikacji dotyczących hiperlipidemii wtórnej nie wpływa jednak na zakres odnalezionych badań klinicznych. Należy natomiast nadmienić, że uzgodniona treść programu lekowego, którego tytuł brzmi „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego”, i do którego odnoszą się złożone przez wnioskodawcę analizy HTA, nie zawiera kryterium wykluczenia w zakresie homozygotycznej postaci hipercholesterolemii wtórnej.

W wyniku przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w dniu 28.10.2019 roku, do analizy klinicznej zakwalifikowano jedno badanie RCT ODYSSEY OUTCOMES, dotyczące porównania alirokumabu z placebo w populacji pacjentów z hipercholesterolemią po zespole wieńcowym przebyłym do 12 mies. przed włączeniem do badania tj. zawale serca lub niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji.¹ Badanie to wraz z aktualnymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia pacjentów bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (ESC/EAS 2019), było podstawą do określenia kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. Kryteria te określano tak, aby zapewnić maksymalną skuteczność wybranej grupie chorych, którzy najbardziej skorzystają z terapii alirokumabem, mając na uwadze ograniczone możliwości budżetowe płatnika publicznego. W związku z powyższym, wnioskowana populacja chorych, ujęta w kryteriach PL, odpowiada subpopulacji badania Odyssey Outcomes, u której uzyskano istotnie statystycznie, największe korzyści z leczenia alirokumabem (m.in. redukcja występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) o ok 20% i zgonów z dowolnej przyczyny o ok. 30%, przy NNT =34).

Uwaga 2

W świetle Ustawy o refundacji art. 13 ust 3 zachodzi wtedy, kiedy brak jest „randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu”. W związku z tym, że w analizach HTA przedstawiono randomizowane badanie kliniczne Odyssey Outcomes, dowodzące wyższości alirokumabu nad aktualnie refundowanymi technologiami medycznymi (terapia statynami z/bez ezetymibu) nie zachodzą ww. okoliczności art. 13 ust 3 Ustawy o refundacji.

W zakresie złożonej Analizy Ekonomicznej wykorzystano dane z badania ODYSSEY OUTCOMES o skuteczności i bezpieczeństwie alirokumabu w populacji, która w najwyższym stopniu odpowiada populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym i objętej kryteriami włączenia do programu lekowego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Na tej podstawie można również uznać wyniki analizy ekonomicznej za konserwatywne.

[REDACTED]

Podobny aspekt niezgodności Agencja rozważała podczas oceny wniosku refundacyjnego dla leku Praluent® w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej, gdzie uznano skuteczność alirokumabu pomimo niskiego odsetka chorych leczonych ezetymibem w badaniach włączonych do analizy klinicznej.² Podobnie we wniosku o refundację ewolokumabu (Repatha®) w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych, AOTMiT wydała pozytywną rekomendację, pomimo braku danych dotyczących skuteczności leku w podgrupie pacjentów

stosujących ezetymib w skojarzeniu ze statynami. Jednocześnie Agencja stwierdziła, że nie zachodzą okoliczności art. 13 ust 3 ustawy o refundacji w obu ww. przypadkach.³

Cytując AWA Repatha 2019 (str. 25-26):

*W badaniu FOURIER nie wszyscy pacjenci stosowali ezetymib [ok. 5,2% - przyp. autorów], a dostępne dane nie umożliwiły przeprowadzenia analizy w subpopulacjach tylko dla osób stosujących ezetymib w skojarzeniu ze statynami. **Należy jednak zaznaczyć, że test interakcji przeprowadzony dla I-rzędowego punktu końcowego nie wykazał istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą osób stosujących ezetymib i nie stosujących ezetymibu (p=0,26) (Sabatine 2017 - Suplement), co wskazuje na braku wpływu częstości stosowania ezetymibu na wnioskowanie w zakresie skuteczności EWO na podstawie wyników badania FOURIER. Zaznaczenia wymaga również fakt, że analogiczna sytuacja związana z przedłożeniem dostępnych wyników badań na wnioskowane stosowanie inhibitorów PCSK9 (EWO lub alirokumab) ze statynami i ezetymibem została uznana przez AOTMiT podczas oceny wniosków o objęcie refundacją produktów leczniczych Repatha oraz Praluent we wskazaniu hipercholesterolemia rodzinna. Obie oceny zakończyły się pozytywną rekomendacją, zaś jeden z nich już również pozytywną decyzją refundacyjną.***

Badanie ODYSSEY OUTCOMES obejmuje szerszą populację niż populacja docelowa opisana we wniosku do programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego” (ograniczenie to zostało wskazane i szeroko opisane w rozdziałach 5. Ograniczenia i 6.6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych, w złożonej Analizie Klinicznej). Jest to jedyne randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne dotyczące stosowania alirokumabu w populacji pacjentów po przebyłym zespole wieńcowym. W badaniu Odyssey Outcomes wykazano istotną statystycznie redukcję istotnych klinicznie punktów końcowych w całej populacji, dotyczących m.in. poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, czy też zgonów z dowolnej przyczyny. Jednocześnie wg metaanalizy Pedro-Botet 2019 jest to jedyne badanie, wykazujące wpływ terapii hipolipemizującej na redukcję zgonów z dowolnej przyczyny.⁴

Zawężenie populacji docelowej w programie lekowym ma na celu zapewnienie finansowania ze środków publicznych skutecznego leczenia alirokumabem najbardziej potrzebującej podgrupie chorych, o największym ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych, odnoszącej największe korzyści z leczenia, wskazywanej zarówno przez wytyczne praktyki klinicznej jak i polskich ekspertów. [REDACTED]

Uprzednie leczenie ezetymibem nie powinno być zatem interpretowane jako wyznacznik skuteczności leczenia alirokumabem, a jedynie wskazywać na pacjentów z utrzymującym się wysokim stężeniem LDL-C, pomimo zastosowanego leczenia. Rodzaj i czas trwania tego leczenia został zdefiniowany i zaaprobowany przez ekspertów klinicznych pracujących nad ostatecznym brzmieniem treści wnioskowanego programu lekowego, tak aby zdefiniować populację pacjentów najbardziej potrzebujących dodatkowej terapii tj. alirokumabem. [REDACTED]

Ezetymib nie stanowi zatem komparatora dla alirokumabu, ale jest elementem terapii w tle, do której dodawany jest inhibitor PCSK9. Wg międzynarodowych (ESC/EAS 2019) oraz polskich wytycznych (III Deklaracja Sopotcka) w grupie chorych bardzo wysokiego/ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego należy dążyć do osiągnięcia maksymalnego potencjału hipolipemizującego - inhibitor PCSK9 + intensywna terapia statynami + ezetymib, dla którego zakładana redukcja poziomu LDL-C wynosi ~85% (por. Ryc. 1).⁵ W badaniu ODYSSEY OUTCOMES większość pacjentów (ok. 89%) stosowała intensywne leczenie atorwastatyną/rosuwastatyną, co jest wyższe niż obserwowane w praktyce klinicznej. Pomimo niskiego odsetka pacjentów stosujących jednocześnie intensywne leczenie statynami i ezetymibem, w badaniu ODYSSEY OUTCOMES wykazano wysoką skuteczność alirokumabu w całej populacji badania. **Analizę kliniczną można uznać z tego względu za konserwatywną, ponieważ potencjalnie zanizona została efektywność ocenianej interwencji względem spodziewanego efektu terapeutycznego w populacji wskazanej we wniosku.**

Ryc. 1. Potencjał rodzajów leczenia hipolipemizującego w zakresie redukcji poziomu LDL-C (wytyczne ECS/EAS 2019).

Intensity of lipid lowering treatment	
Treatment	Average LDL-C reduction
Moderate intensity statin	≈ 30%
High intensity statin	≈ 50%
High intensity statin plus ezetimibe	≈ 65%
PCSK9 inhibitor	≈ 60%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin	≈ 75%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin plus ezetimibe	≈ 85%

Niski odsetek pacjentów stosujących ezetymib w badaniu ODYSSEY OUTCOMES odzwierciedlał ówczesną praktykę kliniczną, która **wg konsensusu ekspertów ESC/EAS z 2017 roku** dotyczącego stosowania inhibitorów PCSK9 w populacji pacjentów z ASCVD **zalecała leczenie hipolipemizujące za pomocą maksymalnych dawek statyn z lub bez jednoczesnej terapii ezetymibem.**⁶ W praktyce klinicznej ezetymib stosowany był więc rzadko.

Polska praktyka kliniczna odzwierciedlona jest w danych z rejestru TERCET. Według najnowszej publikacji z tego rejestru (Dyrbus 2019) ezetymib stosowany był u 0,3% pacjentów z NSTEMI i STEMI,⁷ a więc 10-krotnie rzadziej niż w badaniu Odyssey Outcomes. Tym samym w badania Odyssey Outcomes wykazano wyższość terapii alirokumabem nad aktualną praktyką kliniczną w Polsce i art. 13.3 nie zachodzi

Według aktualnych wytycznych ESC/EAS z 2019 roku w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych ezetymib zalecany jest jako druga linia leczenia hipolipemizującego, jeżeli nie można osiągnąć celu terapeutycznego podczas leczenia

maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn.⁵

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi jedyną farmakoterapią dostępną w ramach III linii leczenia w prewencji wtórnej są inhibitory PCSK9 w skojarzeniu ze statynami i ezetymibem (lub inną terapią hipolipemizującą). **Ezetymib nie stanowi więc komparatora dla alirokumabu w przedmiotowym wskazaniu.** Ze względu na brak alternatywnych farmakoterapii w III linii leczenia, jako główną interwencję porównawczą dla alirokumabu przyjęto brak dodatkowego leczenia przy jednoczesnej kontynuacji terapii statynami i ezetymibem. Badanie ODYSSEY OUTCOMES dotyczy porównania alirokumabu z placebo, gdzie w obu grupach pacjenci otrzymywali jednoczesne leczenie hipolipemizujące (statyny, ezetymib).

Mając powyższe na uwadze, analizy złożone dla leku Praluent® przedstawiają wyższość alirokumabu względem komparatora tj. placebo rozumianego jako kontynuację dotychczasowej terapii hipolipemizującej, a tym samym nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3. Ustawy o refundacji.

Uwaga 3

W świetle Ustawy o refundacji art. 13 ust 3 zachodzi wtedy, kiedy brak jest „*randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu*”. W związku z tym, że w analizach HTA przedstawiono randomizowane badanie kliniczne Odyssey Outcomes, dowodzące wyższości alirokumabu nad aktualnie refundowanymi technologiami medycznymi (terapia statykami z/bez ezetymibu) nie zachodzą ww. okoliczności art. 13 ust 3 Ustawy o refundacji.

Kryteria programu lekowego zostały skonstruowane zarówno w oparciu o wyniki badania Odyssey Outcomes, aktualne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, doświadczenie kliniczne polskich ekspertów w dziedzinie kardiologii oraz lipidologii, jak również aktualną na dzień złożenia wniosku Charakterystyką Produktu Leczniczego Praluent. Mając jednocześnie na uwadze ograniczenia budżetowe płatnika publicznego, populacja pacjentów ujęta w proponowanym programie lekowym odzwierciedla grupę chorych najbardziej potrzebującą leczenia, u których spodziewane efekty terapii alirokumabem będą największe. Według aktualnych wytycznych **wszyscy pacjenci, u których poziom LDL-C przekracza 55 mg/dl po przebyłym zawale serca bez względu na wiek, są w grupie bardzo dużego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i wymagają rozpoczęcia farmakoterapii.**⁵ Zgodnie z polskim rejestrem chorych TERCET, zawały serca występują najczęściej w populacji osób powyżej 60 r.ż., jednakże u pewnej, nielicznej grupie chorych mogą wystąpić również w młodszym wieku. Choroby układu sercowo-naczyniowego są nie tylko przyczyną zgonów, ale również przyczyną inwalidztwa lub czasowej niezdolności do pracy. Szacuje się, że pracę zawodową po zawale mięśnia sercowego podejmuje około 50-60% chorych. Choroby serca i układu krążenia stanowią w Polsce około 30% przypadków orzeczeń niezdolności do pracy.¹³

Zaznaczyć należy, że analogiczna trudność z dostosowaniem populacji wnioskowanej do populacji ujętej w głównym badaniu klinicznym miała miejsce w przypadku wniosku o objęcie refundacją ewelokumabu (Repatha) w ramach prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ocena wniosku została zakończona pozytywną rekomendacją AOTMiT a przedstawione dowody kliniczne uznano za wystarczające. Jednocześnie Agencja stwierdziła, że nie zachodzą okoliczności art. 13 ust 3 ustawy o refundacji. Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

Mając powyższe na uwadze, można przyjąć, że dostarczone dowody są reprezentatywne dla populacji docelowej tj. pacjentów bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, a okoliczności art. 13 ust. 3. Ustawy o refundacji nie zachodzą (przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości nad aktualnie refundowanymi terapiami).

Uwaga 4

W Analizie Klinicznej opis procesu selekcji badań zawarto w rozdziale 4.2 *Wyniki przeglądu badań pierwotnych*, wraz ze szczegółową listą przyczyn wykluczenia poszczególnych badań na etapie selekcji pełnych tekstów, opisaną w tabeli w rozdziale 8.7 *Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych*. W związku z uwagą Agencji uzupełniono przyczyny wykluczenia badań pierwotnych na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu. Uzupełnioną Analizę Kliniczną dołączono do niniejszego pisma.

Uwaga 5

Analiza Kliniczna zawiera wszystkie etapy konieczne do sporządzenia przeglądu systematycznego, które opisano w rozdziale 3. *Metodyka*, a jego wyniki przedstawiono w rozdziale 4.1. *Wyniki przeglądu badań wtórnych* i 4.2. *Wyniki przeglądu badań pierwotnych* oraz 4.6. *Analiza efektywności praktycznej*.

Dodatkowe kryteria przeglądu systematycznego opisano w rozdziale 4.1 i 4.2. tj. odpowiednio: [REDACTED]

[REDACTED]

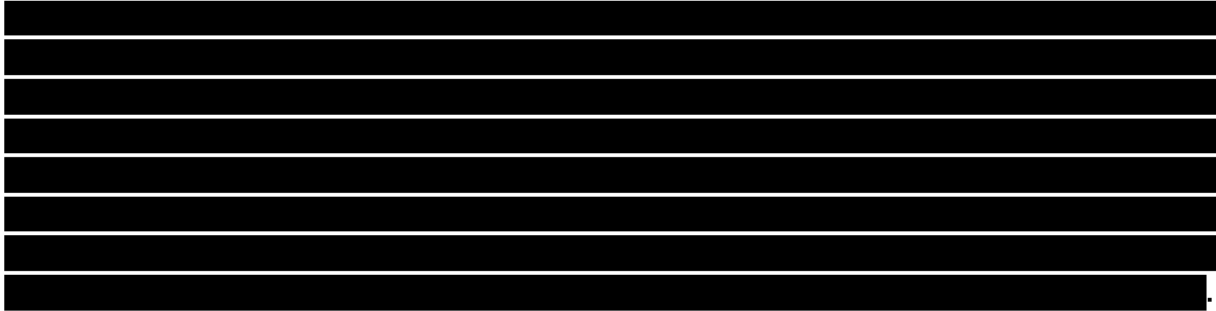
W celu przejrzystości metodyki analizy oraz w odpowiedzi na uwagę Agencji kryteria te dodano również w selekcji badań w rozdziale 3.2. Analizy Klinicznej (tab. 2 str. 14), a zaktualizowaną Analizę Kliniczną załączono do niniejszego pisma.

Uwaga 6

W ramach odpowiedzi na uwagi Agencji poprawiono działanie modelu ekonomicznego i umożliwiono uruchomienie analizy probabilistycznej. Modele z poprawionym błędem w części dotyczącej PSA dołączono do uzupełnionych analiz.

Uwaga ogólna

Przesłane analizy są aktualne na dzień złożenia wniosku. W odniesieniu do uwagi Agencji należy zauważyć, iż Ustawa o refundacji przewiduje, że Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków aktualizowane są co 2 miesiące. W związku z tym należy spodziewać się, że koszty leków w nim ujętych również mogą być zmieniane co 2 miesiące.



W związku z powyższym analizy nadal pozostają aktualne.

Bibliografia

- ¹ Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379(22):2097-2107.
- ² Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 9/2018 z dnia 17 stycznia 2018 r.
- ³ Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 112/2019 z dnia 19 grudnia 2019 r.
- ⁴ Pedro-Botet J, López-Miranda J, Badimón L, et al. Overall Mortality and LDL Cholesterol Reduction in Secondary Prevention Trials of Cardiovascular Disease [published online ahead of print, 2019 Oct 25]. *Am J Cardiovasc Drugs.*
- ⁵ Mach F et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2019;00:1-78.
- ⁶ Landmesser U., et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 2017, 38, 2245-2255.
- ⁷ Dyrbus K, Gasior M, Desperak P, Nowak J, Osadnik T, Banach M. Characteristics of lipid profile and effectiveness of management of dyslipidaemia in patients with acute coronary syndromes - Data from the TERCET registry with 19,287 patients. *Pharmacological Research.* 2019;139:460-466.
- ⁸ Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015;36:2996-3003
- ⁹ HIGH FH: Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30:473-483.
- ¹⁰ [REDACTED]
- ¹¹ Daniel Gaudet, et al. Efficacy and safety of alirocumab in a real-life setting in patients with or without familial hypercholesterolemia: the ODYSSEY APPRISE study. Poster Presentation at the American College of Cardiology, March 28-30, 2020. Poster number: 1263-104
- ¹² Landmesser U, et al. Achievement of new European dyslipidemia-guideline low-density lipoprotein cholesterol treatment goals after acute coronary syndrome: insights from ODYSSEY OUTCOMES. Poster Presentation at the American College of Cardiology, March 28-30, 2020. Poster number: 1313-08
- ¹³ Kamińska M, Rybka M. Jakość życia i aktywność zawodowa pacjenta po przebytych zawale mięśnia sercowego. *Innowacje w Pielęgniarstwie i Naukach o Zdrowiu.* 4 (3)/2018