



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

### **ALIROCUMABUM**

#### **INDICAȚII:**

**LA PACIENȚII ADULȚI CU HIPERCOLESTEROLEMIE PRIMARĂ (FAMILIALĂ HETEROZIGOTĂ ȘI NON-FAMILIALĂ) SAU CU DISLIPIDEMIE MIXTĂ, CA ADJUVANT LA DIETĂ:**

- ÎN ASOCIERE CU O STATINĂ SAU CU O STATINĂ ÎMPREUNĂ CU ALTE TERAPII HIPOLIPIDEMIANTE LA PACIENȚI LA CARE NU A FOST POSIBILĂ OBȚINEREA VALORILOR ȚINTĂ ALE LDL-COLESTEROLULUI CU O STATINĂ ADMINISTRATĂ ÎN DOZA MAXIMĂ TOLERATĂ SAU**
- ÎN MONOTERAPIE SAU ÎN ASOCIERE CU ALTE TERAPII HIPOLIPIDEMIANTE LA PACIENȚI CU INTOLERANȚĂ LA STATINE SAU LA CARE ESTE CONTRAINDICATĂ ADMINISTRAREA DE STATINE**

Data depunerii dosarului

28.08.2017

Număr dosar

4255

**PUNCTAJ: 65**

---



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ALIROCUMABUM

1.2. DC: Praluent

1.3 Cod ATC: C10AX14

1.4. Data eliberării APP: 01.10.2015

1.5. Deținătorul de APP: sanofi-aventis groupe - Franța

1.6. Tip DCI: nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Soluție injectabilă
Concentrații	<p>Soluție injectabilă 75 mg/ml</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fiecare stilou injector (pen) preumplut de unică folosință conține alirocumabum 75 mg în 1 ml soluție.</li><li>• Fiecare seringă preumplută de unică folosință conține alirocumabum 75 mg în 1 ml soluție.</li></ul> <p>Soluție injectabilă 150 mg/ml</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fiecare stilou injector (pen) preumplut de unică folosință conține alirocumabum 150 mg în 1 ml soluție.</li><li>• Fiecare seringă preumplută de unică folosință conține alirocumabum 150 mg în 1 ml soluție.</li></ul>
Calea de administrare	Subcutanată
Mărimea ambalajului	<p>PRALUENT 75mg Soluție injectabilă în stilou injector, cutie x 1 stilou injector (pen) x 1ml</p> <p>PRALUENT 75mg Soluție injectabilă în stilou injector, cutie x 2 stilouri injectoare (pen-uri) x 1ml</p> <p>PRALUENT 75mg Soluție injectabilă în seringă preumplută, cutie x 1 seringă preumplută x 1ml</p> <p>PRALUENT 75mg Soluție injectabilă în seringă preumplută, cutie x 2 seringi preumplute x 1ml</p> <p>PRALUENT 150mg Soluție injectabilă în stilou injector, cutie x 1 stilou injector (pen) x 1ml</p> <p>PRALUENT 150mg Soluție injectabilă în stilou injector, cutie x 2 stilouri injectoare (pen-uri) x 1ml</p> <p>PRALUENT 150mg Soluție injectabilă în seringă preumplută, cutie x 1 seringă preumplută x 1ml</p> <p>PRALUENT 150mg Soluție injectabilă în seringă preumplută, cutie x 2 seringi preumplute x 1ml</p>



1.8. Preț (Lei) publicat în CaNaMed ediția 2017

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	<p>PRALUENT 75mg Soluție injectabilă în stilou injector, cutie x 1 stilou injector (pen) x 1ml – 1,422.24 RON</p> <p>PRALUENT 75mg Soluție injectabilă în stilou injector, cutie x 2 stilouri injectoare (pen-uri) x 1ml – 2,773.64 RON</p> <p>PRALUENT 75mg Soluție injectabilă în seringă preumplută, cutie x 1 seringă preumplută x 1ml – 1,422.24 RON</p> <p>PRALUENT 75mg Soluție injectabilă în seringă preumplută, cutie x 2 seringi preumplute x 1ml – 2,773.64 RON</p> <p>PRALUENT 150mg Soluție injectabilă în stilou injector, cutie x 1 stilou injector (pen) x 1ml – 1046.67 RON</p> <p>PRALUENT 150mg Soluție injectabilă în stilou injector, cutie x 2 stilouri injectoare (pen-uri) x 1ml – 1978.79 RON</p> <p>PRALUENT 150mg Soluție injectabilă în seringă preumplută, cutie x 1 seringă preumplută x 1ml - 1046.67 RON</p> <p>PRALUENT 150mg Soluție injectabilă în seringă preumplută, cutie x 2 seringi preumplute x 1ml – 1978.79 RON</p>
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	<p>PRALUENT 75mg Soluție injectabilă în stilou injector, cutie x 1 stilou injector (pen) x 1ml – 1,422.24 RON</p> <p>PRALUENT 75mg Soluție injectabilă în stilou injector, cutie x 2 stilouri injectoare (pen-uri) x 1ml – 1,386.82 RON</p> <p>PRALUENT 75mg Soluție injectabilă în seringă preumplută, cutie x 1 seringă preumplută x 1ml – 1,422.24 RON</p> <p>PRALUENT 75mg Soluție injectabilă în seringă preumplută, cutie x 2 seringi preumplute x 1ml – 1,386.82 RON</p> <p>PRALUENT 150mg Soluție injectabilă în stilou injector, cutie x 1 stilou injector (pen) x 1ml - 1046.67 RON</p> <p>PRALUENT 150mg Soluție injectabilă în stilou injector, cutie x 2 stilouri injectoare (pen-uri) x 1ml – 989.39 RON</p> <p>PRALUENT 150mg Soluție injectabilă în seringă preumplută, cutie x 1 seringă preumplută x 1ml - 1046.67 RON</p> <p>PRALUENT 150mg Soluție injectabilă în seringă preumplută, cutie x 2 seringi preumplute x 1ml – 989.39 RON</p>



1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Praluent [1]

Indicații terapeutice	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
<p>Praluent este indicat la adulți cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) sau cu dislipidemie mixtă, ca adjuvant la dietă:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipemice la pacienți la care nu s-au putut atinge valori țintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doza maximă tolerată, sau</li><li>• singur sau în asociere cu alte terapii hipolipemice la pacienți cu intoleranță la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ 75 mg s.c. o dată la 2 săptămâni (doza inițială uzuală),</li><li>➤ 150 mg s.c. o dată la 2 săptămâni - dacă pacienții necesită scăderi mai ample ale LDL-colesterolului (&gt;60%) sau</li><li>➤ 300 mg o dată la 4 săptămâni</li></ul>	Tratament cronic

*Doza medie zilnică (DDD) publicată pe site-ul WHO/ATC este 5.4 mg alirocumab*

*Înainte de inițierea tratamentului cu Praluent, trebuie excluse cauzele de hiperlipidemie secundară sau dislipidemie mixtă secundară (de exemplu sindrom nefrotic, hipotiroidie).*

*Doza de Praluent poate fi stabilită individual, în funcție de caracteristicile pacientului: valoarea LDL-colesterolului la momentul inițial, obiectivul terapeutic și răspunsul la tratament.*

*Valorile lipidelor pot fi evaluate după 4 până la 8 săptămâni de la inițierea sau ajustarea tratamentului, iar dozele pot fi ajustate corespunzător (crescute sau scăzute). Dacă este necesară scăderea suplimentară a valorilor LDL-colesterolului la pacienți tratați cu doze de 75 mg administrate o dată la interval de 2 săptămâni sau 300 mg o dată la interval de 4 săptămâni, doza poate fi ajustată până la doza maximă de 150 mg administrată o dată la interval de 2 săptămâni.*

*Pacienții vârstnici - nu este necesară modificarea dozei.*

*Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea medicamentului Alirocumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite din lipsa datelor disponibile.*

*Insuficiență hepatică/renală*

- *formele ușoară sau moderată – nu este necesară ajustarea dozei de alirocumab,*
- *forma severă – datele disponibile sunt limitate.*

*Greutate corporală - Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de greutatea pacientului.*



## 2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

### 2.1. HAS

Medicamentul Alirocumab, utilizat *la pacienții adulți diagnosticați cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) sau cu dislipidemie mixtă, ca adjuvant la dietă:*

- *în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipemiante la pacienți la care nu a fost posibilă obținerea valorilor țintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doza maximă tolerată, sau*
- *în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipemiante la pacienți cu intoleranță la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine, a fost evaluat de autoritățile competente franceze în vederea stabilirii statutului de rambursare [2].*

Alirocumabum (Praluent) este un anticorp monoclonal uman de tip imunoglobulina IgG1 care se leagă de proprotein convertaza subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9) umană. În urma legării de PCSK9 în circulația sangvină, alirocumabum previne legarea PCSK9 de receptorii LDL (LDLR) prezenți la suprafața hepatocitelor, împiedicând astfel degradarea lor. Creșterea numărului de LDLR la nivelul hepatocitelor se asociază cu o scădere a nivelurilor serice ale LDL-c.

Acest produs a obținut Autorizația de Punere pe Piață în data de 23 septembrie 2015. Comisia de Transparență a emis un aviz în data de 20 aprilie 2016, cu următoarea concluzie: « beneficiul terapeutic considerat insuficient pentru a justifica rambursarea de către fondul de asigurări sociale ». În consecință, produsul Praluent nu a fost introdus pe lista medicamentelor rambursate.

În urma publicării rezultatelor studiului ODYSSEY ESCAPE, realizat la pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă tratați prin afereza LDL, producătorul a depus o nouă solicitare de rambursare, doar pentru această categorie de pacienți.

#### **Necesitatea introducerii în terapeutică a medicamentului Alirocumab**

Hipercolesterolemia familială este o dislipidemie cu transmitere autozomală caracterizată printr-o creștere permanentă și izolată a LDL-colesterolului circulant (LDL-c). Forma heterozigotă (HFHe) este cea mai comună.

Hipercolesterolemia familială severă se tratează în centre specializate pentru afecțiuni metabolice ereditare.

Prevalența formei heterozigote (HFHe) este estimată la 1/500. Această formă este în general asimptomatică fiind identificată, indiferent de vârstă, printr-un examen al tabloului lipidic complet și a scorurilor de diagnostic bazate pe istoricul familiei (cel puțin 3 generații) sau personal, de boală arterială coronariană, depozite extravasculare și hipercolesterolemie crescută, izolată care nu răspunde la modificarea dietei. Pacienții cu HFHe prezintă pe termen lung un risc crescut de boală cardiovasculară; fără tratament, aproximativ 50% dintre pacienții bărbați și cel puțin 30% dintre pacientele cu HFHe suferă un eveniment coronarian, letal sau nu, înainte de 50 și, respectiv, 60 de ani.

Diagnosticul individual al hipercolesterolemiei familiale reprezintă primul pas în explorarea și gestionarea unei familii cu risc crescut de boli cardiovasculare. Alături de concentrațiile crescute de LDL colesterol, trebuie considerate și aspecte referitoare la părinții purtători de HFHe, prezența depozitelor extravasculare de colesterol (în special xantomul tendinos) și accidentele vasculare personale sau familiale.



Acest diagnostic trebuie să fie stabilit cât mai curând posibil, în faza silențioasă și reversibilă a bolii arteriale. Astfel, se recomandă screening-ul în cascadă (căutarea bolii la familia unui pacient) pentru toate rudele de gradul întâi ale pacienților diagnosticați cu HF.

Prognosticul este dependent de vârsta pacientului, nivelul său de LDL-c și expunerea permanentă, de la naștere, la un exces fix de LDL-c. Scopul tratamentului este de a reduce nivelurile de LDL-c pentru a preveni apariția evenimentelor cardiovasculare.

Managementul terapiei cuprinde prescrierea de agenți de reducere a lipidelor; statinele sunt recomandate ca tratament de primă intenție și se pot asocia ezetimib și/sau colestiramină. Unii pacienți pot să nu prezinte răspuns la tratamentele actuale. Sunt necesare și alte opțiuni de tratament pentru această afecțiune.

### **Comparatori clinic relevanți pentru Alirocumab**

Tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu hipercolesterolemie familială heterozigotă cuprinde măsuri igieno-dietetice, statine, ezetimib și rezine schimbătoare de ioni. Sunt recomandate de asemenea, ședințe repetate de afereză LDL (acest proces fiind singura opțiune considerată comparator relevant pentru Alirocumab).

### **Informații privind eficacitatea și toleranța medicamentului Alirocumab**

Informațiile referitoare la eficacitatea medicamentului Alirocumab provin din următoarele surse:

- rezultatele a 7 studii clinice, randomizate, dublu-orb, controlate versus placebo, cu comparator activ (ezetimib), în care obiectivul principal a fost demonstrarea superiorității medicamentului alirocumab în reducerea nivelului de LDL-c după 24 de săptămâni – studiile EFC12492-FH I, CL 1112 – ODYSSEY FH II, EFC 12732 – HIGH FH, COMBO I și II, ALTERNATIVE, LTS 11717 LONG TERM,
- studiul clinic ESCAPE, randomizat, dublu-orb versus placebo în care s-a urmărit demonstrarea superiorității medicamentului alirocumab în ceea ce privește frecvența sesiunilor de afereză LDL după 12 săptămâni de tratament, pentru 62 de pacienți cu HFHe.

În studiul clinic de fază III EFC 12492 (FH I), randomizat, dublu-orb au fost înrolați 485 pacienți, după 24 de săptămâni de tratament s-a observat reducerea semnificativă a nivelului LDL-c în brațul alirocumab 75 mg și 150 mg Q2S versus placebo: - 48,8% în grupul alirocumab Q2S versus 9,1%, diferența -57,9%,  $p < 0,0001$ . Obiectivul principal, atingerea valorii de 0,7 g/l sau 1 g/l pentru LDL-c (obiectiv secundar), definit în funcție de gradul de risc cardiovascular a fost înregistrat la 72,2% dintre pacienții tratați cu alirocumab și 2,4% dintre cei aflați în grupul placebo, OR 156 [48,9;498,1],  $p < 0,0001$ .

În studiul clinic de fază III CL 1112 (ODYSSEY FH II), randomizat, dublu-orb, au fost înrolați 247 pacienți și după 24 de săptămâni de tratament s-a observat o reducere semnificativă a nivelului LDL-c în brațul alirocumab 75 mg și 150 mg Q2S versus placebo: - 48,7% în grupul alirocumab Q2S versus 2,8%, diferența -51,4%,  $p < 0,0001$ . Obiectivul principal, atingerea valorii de 0,7 g/l sau 1 g/l pentru LDL-c (obiectiv secundar), definit în funcție de gradul de risc cardiovascular a fost înregistrat la 81,2% dintre pacienții tratați cu alirocumab și 11,3% dintre cei aflați în grupul placebo, OR 52,2 [20,9;130],  $p < 0,0001$ .

În studiul clinic de fază III EFC 12732 (HIGH FH), randomizat, dublu-orb, au fost înrolați 106 pacienți și după 24 de săptămâni de tratament s-a observat o reducere semnificativă a nivelului LDL-c în brațul alirocumab 75 mg și 150 mg Q2S versus placebo: - 45,7% în grupul alirocumab Q2S versus -6,6%, diferența -39,1%,  $p < 0,0001$ . Obiectivul principal, atingerea valorii de 0,7 g/l sau 1 g/l pentru LDL-c (obiectiv secundar), definit în funcție de gradul de risc cardiovascular a fost înregistrat la 41% dintre pacienții tratați cu alirocumab și 5,7% dintre cei aflați în grupul placebo, OR 11,7 [2,5;53,5],  $p = 0,0016$ .



## Studiul clinic ESCAPE

### **Metodologie**

- studiu de fază III, randomizat (2:1), dublu orb, care a comparat alirocumabum 150 mg administrat o dată la 2 săptămâni cu placebo și a urmărit reducerea numărului ședințelor de afereză a LDL și nivelurile LDL-C comparativ cu momentul includerii la 62 de pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă tratați prin afereza LDL săptămânal sau o dată la 2 săptămâni și urmăriți timp de 12 săptămâni (din săptămâna a 7-a până în săptămâna a 18-a).

### **Studiul a avut 2 etape:**

- I. din ziua 1 până în săptămâna a 6-a, timp în care s-a stabilit numărul de ședințe de afereză a LDL prevăzute pentru fiecare pacient,
- II. din săptămâna a 7-a până în săptămâna a 18-a, timp în care s-a observat numărul ședințelor de afereză a LDL adaptat în urma răspunsului fiecărui pacient în ceea ce privește reducerea nivelului LDL-C.

**Randomizarea** a fost stratificată după numărul de ședințe de afereză a LDL (săptămânal sau o dată la 2 săptămâni) și nivelul Lipoproteinei a (Lp(a) < sau  $\geq$  30 mg/dl).

**Criterii de includere** - pacienți adulți cu diagnostic de hipercolesterolemie familială heterozigotă aflați sub tratament cu:

- afereza LDL săptămânal  $\geq$  4 săptămâni sau o dată la 2 săptămâni  $\geq$  8 săptămâni înaintea vizitei de selecție (săptămâna -2),
- tratament constant hipolipemiant acompaniat de măsuri igienico-dietetice și activitate fizică stabile  $\geq$  8 săptămâni.

### **Tratament**

- alirocumabum, n=41,
- placebo, n=21.

Calculul numărului subiecților necesari (n=63) se bazează pe următoarele ipoteze: s-a estimat că un număr de 63 pacienți (alirocumabum 42: placebo 21) ar furniza o putere statistică de cel puțin 85% de a detecta o diferență de 33% între ratele medii de afereză, utilizând un nivel de semnificație dublu sens și presupunând o deviație standard (SD) de 40%.

Rata standardizată a tratamentelor prin afereză a fost analizată prin rata tratamentelor primite pe o perioadă de 12 săptămâni (din săptămâna a 7-a până în săptămâna a 18-a), împărțită la numărul de tratamente planificate (6 în cazul tratamentelor administrate o dată la 2 săptămâni și 12 în cazul celor săptămânale).

Populația pentru analiza eficacității secundare s-a bazat pe pacienți randomizați care prezentau cel puțin o valoare a LDL-C calculat pre-afereză înainte de administrarea primei doze de medicament din studiu (sau de randomizare, dacă pacientul nu a primit medicație în studiu și cel puțin o valoare a LDL-C calculat într-una din vizitele pre-afereză de până în săptămâna a 6-a).

### **Rezultate**

În momentul includerii, grupele de pacienți erau comparabile, cu excepția greutateii pacienților incluși; pacienții din grupul alirocumabum aveau greutatea mai crescută comparativ cu cei din grupul placebo. În momentul includerii, 56,5% dintre pacienți efectuau ședințe de afereză a LDL o dată la 2 săptămâni, iar 43,5% săptămânal; nivelul mediu al LDL-C era de 180,7 mg/dl.



După 6 săptămâni de tratament s-a observat reducerea semnificativă a nivelului LDL-c după alirocumab comparativ cu placebo: - 85 mg/dl (-53,7% [-58,2;-49,2]) în brațul alirocumab versus - 7 mg/dl (1,6% [-4,7;7,9]), diferența de -55,3% [-63,1;-47,5],  $p < 0,001$ , beneficiul net de -78 mg/dl.

Cele mai frecvente evenimente nedorite raportate au fost reacțiile locale la locul injectării, afectarea căilor aeriene superioare (durere orofaringiană, rinoree, strănut) și prurit. S-a mai observat dezvoltarea de anticorpi anti-alirocumab fără efect neutralizant.

Conform Planului de Gestiune a Riscurilor, cele mai importante riscuri identificate au fost: imunogenitate și reacții sistemice de hipersensibilitate.

În concluzia raportului, Comisia de Transparență a decis că medicamentul Alirocumab prezintă un beneficiu terapeutic important, în asociere cu un tratament hipolipemiant optimizat, la pacienții adulți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, insuficient controlată și care necesită tratament prin afereza LDL.

Hipercolesterolemia familială severă expune, pe termen lung, la un risc crescut de boli cardiovasculare care pot pune viața în pericol.

Alirocumab este recomandat pacienților cu hipercolesterolemie familială heterozigotă tratați prin afereza LDL în asociere cu o statină și care nu-și ating ținta LDL-C în ciuda tratamentului medical optim, în doză maximă. Medicamentul se încadrează în sfera tratamentelor preventive.

A fost recomandată includerea pe lista de rambursare, în procent de 65%.

## 2.2. NICE

**Alirocumabum este recomandat ca opțiune terapeutică pentru tratamentul hipercolesterolemiei primare și dislipidemiei mixte, dacă lipoproteinele cu densitate mică sunt constant peste valorile specificate în tabelul 1, în ciuda tratamentului cu doze maxim tolerate de terapii hipolipemiante.**

Mai precis, fie doza maximă a fost atinsă, fie titrarea suplimentară este limitată de intoleranță (asa cum este ea definită în ghidul NICE pentru hipercolesterolemia familială) [3].

*Tabelul 1 Concentrațiile lipoproteinelor cu densitate mică peste care se recomandă alirocumabum*

	Fără boală cardiovasculară	Cu boală cardiovasculară	
		Risc crescut de boală cardiovasculară <sup>1</sup>	Risc foarte crescut de boală cardiovasculară <sup>2</sup>
<b>Hipercolesterolemie non-familială primară sau dislipidemie mixtă</b>	Nerecomandat indiferent de nivelul de LDL-C	Recomandat doar dacă nivelul de LDL-C este peste 4.0 mmol/l (155mg/dl)	Recomandat doar dacă nivelul de LDL-C este peste 3.5 mmol/l (135mg/dl)
<b>Hipercolesterolemie familială primară heterozigotă</b>	Recomandat doar dacă nivelul de LDL-C este peste 5.0 mmol/l (193mg/dl)	Recomandat doar dacă nivelul de LDL-C este peste 3.5 mmol/l (135mg/dl)	

<sup>1</sup> Riscul crescut de boală cardiovasculară este definit ca istoric pentru una sau mai multe dintre următoarele: sindrom coronarian acut (infarct miocardic, angină instabilă ce necesită spitalizare), proceduri de revascularizare coronariană sau arteriale, boală coronariană cardiovasculară, accident vascular cerebral, boală arterială periferică.

<sup>2</sup> Riscul foarte crescut de boală cardiovasculară este definit ca un episod cardiovascular recurent sau eveniment cardiovascular în mai mult de 1 teritoriu vascular (boala polivasculară).

Abrevieri: LDL-C = lipoproteina cu densitate joasă





Evaluarea NICE a fost bazată pe dovezi referitoare la eficacitatea clinică a alirocumabum din 10 studii: **1, 2, 3) ODYSSEY HIGH FH, FH I și II; 4) LONG-TERM; 5, 6) COMBO I și II; 7, 8) OPTIONS I și II; 9) MONO și 10) ALTERNATIVE**. Studiile clinice au făcut parte din programul ODYSSEY, care a evaluat alirocumabum ca terapie adjuvantă la doza maximă tolerată de statină cu sau fără alte terapii hipolipemiante, inclusiv ezetimib.

#### **Studiile clinice**

**1. ODYSSEY HIGH FH** a fost un studiu dublu orb, randomizat, cu 107 de persoane cu hipercolesterolemie familială heterozigotă ale căror niveluri de LDL-C nu erau controlate adecvat cu o statină în doză zilnică maxim tolerată și stabilă, cu sau fără altă terapie hipolipemiantă. Pacienții au fost randomizați 2:1 pe alirocumabum 150 mg, respectiv placebo. Variația procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C în săptămâna 24 față de momentul initial a fost de -39.1% ( $p < 0.0001$ ) pentru alirocumabum în comparație cu placebo.

**2. ODYSSEY FH I** a fost un studiu dublu orb, randomizat, cu 486 de persoane cu hipercolesterolemie familială heterozigotă ale căror niveluri de LDL-C nu erau controlate adecvat cu o statină în doză zilnică maxim tolerată și stabilă, cu sau fără altă terapie hipolipemiantă. Pacienții au fost randomizați 2:1 pe alirocumabum 75 mg (cu mărirea dozei la alirocumabum 150 mg în săptămâna 12 în funcție de nivelul LDL-C), respectiv placebo. Variația procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C în săptămâna 24 față de momentul initial a fost de -57.9% ( $p < 0.0001$ ) pentru alirocumabum în comparație cu placebo.

**3. ODYSSEY FH II** a fost un studiu dublu orb, randomizat, cu 249 de persoane cu hipercolesterolemie familială heterozigotă ale căror niveluri de LDL-C nu erau controlate adecvat cu o statină în doză zilnică maxim tolerată și stabilă, cu sau fără altă terapie hipolipemiantă. Pacienții au fost randomizați 2:1 pe alirocumabum 75 mg (cu mărirea dozei la alirocumabum 150 mg în săptămâna 12 în funcție de nivelul LDL-C), respectiv placebo. Variația procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C în săptămâna 24 față de momentul initial a fost de -51.4% ( $p < 0.0001$ ) pentru alirocumabum în comparație cu placebo.

**4. ODYSSEY COMBO I** a fost un studiu dublu orb, randomizat, cu 316 de persoane cu hipercolesterolemie și boală coronariană cunoscută sau echivalent de boală coronariană ale căror niveluri de LDL-C nu erau controlate adecvat cu o statină în doză zilnică maxim tolerată și stabilă, cu sau fără altă terapie hipolipemiantă. Pacienții au fost randomizați 2:1 pe alirocumabum 75 mg (cu mărirea dozei la alirocumabum 150 mg în săptămâna 12 în funcție de nivelul LDL-C), respectiv placebo. Variația procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C în săptămâna 24 față de momentul initial a fost de -45.9% ( $p < 0.0001$ ) pentru alirocumabum în comparație cu placebo.

**5. ODYSSEY COMBO II** a fost un studiu dublu orb, randomizat, controlat cu ezetimib, cu 720 de persoane cu hipercolesterolemie și boală coronariană cunoscută sau echivalent de boală coronariană ale căror niveluri de LDL-C nu erau controlate adecvat cu doza maximă tolerată de statină. Pacienții au fost randomizați 2:1 pe alirocumabum (cu mărirea dozei la alirocumabum 150 mg în săptămâna 12 în funcție de nivelul LDL-C), respectiv ezetimib 10 mg. Variația procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C în săptămâna 24 față de momentul initial a fost de -29.8% ( $p < 0.0001$ ) pentru alirocumabum în comparație cu placebo.

**6. ODYSSEY LONG-TERM** a fost un studiu dublu orb, randomizat, cu 2341 de persoane cu hipercolesterolemie non-familială sau boală coronariană cunoscută/echivalent de boală coronariană, sau persoane cu hipercolesterolemie familială heterozigotă cu sau fără boală coronariană cunoscută/echivalent de boală coronariană cardiovasculară ale căror niveluri de LDL-C nu erau controlate



adecvat cu doza maximă tolerată de statină cu sau fără altă terapie hipolipemiantă. Pacienții au fost randomizați 2:1 pe alirocumabum 150 mg și placebo. Variația procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C în săptămâna 24 față de momentul initial a fost de -61.9% ( $p < 0.0001$ ) pentru alirocumabum în comparație cu placebo.

**7. ODYSSEY OPTIONS I** a fost un studiu dublu orb, randomizat, cu 355 de persoane cu hipercolesterolemie non-familială sau hipercolesterolemie familială heterozigotă și istoric de boală cardiovasculară, risc de boală cardiovasculară sau diabet cu afectare de organ, ale căror niveluri de LDL-C nu erau controlate adecvat cu atorvastatină 20 mg până la 40 mg.

Pacienții sub tratament cu atorvastatină 20 mg au fost randomizați 1:1:1 pe alirocumabum 75 mg (cu mărirea dozei la alirocumabum 150 mg în săptămâna 12 în funcție de nivelul LDL-C) cu atorvastatină 20 mg, atorvastatină 40 mg, și atorvastatină 20 mg cu ezetimib 10 mg. Pacienții sub tratament cu atorvastatină 40 mg au fost randomizați 1:1:1:1 pe alirocumabum 75 mg (cu mărirea dozei la alirocumabum 150 mg în săptămâna 12 în funcție de nivelul LDL-C) cu atorvastatină 40 mg, atorvastatină 80 mg, atorvastatină 40 mg cu ezetimib 10 mg, și rosuvastatină 40 mg.

Pentru pacienții cu atorvastatină 20 mg, variația procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C în săptămâna 24 (cu posibilitatea măririi dozei) față de momentul initial a fost de -39.1% ( $p < 0.0001$ ) pentru alirocumabum și statină (atorvastatină 20 mg) în comparație cu statină (atorvastatină 40 mg) singură.

Variația procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C în săptămâna 24 (cu posibilitatea măririi dozei) față de momentul initial a fost de -23.6% ( $p < 0.0001$ ) pentru alirocumabum și statină (atorvastatină 20 mg) în comparație cu ezetimib și statină (atorvastatină 20 mg).

Pentru pacienții care au primit initial atorvastatină 40 mg, variația procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C în săptămâna 24 (cu posibilitatea măririi dozei) față de momentul initial a fost de -49.2% ( $p < 0.0001$ ) pentru alirocumabum și statină (atorvastatină 40 mg) în comparație cu statină (atorvastatină 80 mg) singură. Variația procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C în săptămâna 24 (cu posibilitatea măririi dozei) față de momentul initial a fost de -32.6% ( $p < 0.0001$ ) pentru alirocumabum și statină (atorvastatină 40 mg) în comparație cu statina singură (rosuvastatină 40 mg). Variația procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C față de momentul initial a fost de -31.4% ( $p < 0.0001$ ) pentru alirocumabum și statină (atorvastatină 40 mg) în comparație cu ezetimib și statină (atorvastatină 40 mg).

**8. ODYSSEY OPTIONS II** a fost un studiu dublu orb, randomizat, cu 305 de persoane cu hipercolesterolemie non-familială sau hipercolesterolemie familială heterozigotă și istoric de boală cardiovasculară, risc de boală cardiovasculară sau diabet cu afectare de organ, ale căror niveluri de LDL-C nu erau controlate adecvat cu rosuvastatină 10 mg până la 20 mg.

Pacienții sub tratament cu rosuvastatină 10 mg au fost randomizați 1:1:1 pe alirocumabum 75 mg (cu mărirea dozei la alirocumabum 150 mg în săptămâna 12 în funcție de nivelul LDL-C) cu rosuvastatină 10 mg, rosuvastatină 20 mg, și rosuvastatină 10 mg plus ezetimib 10 mg.

Pacienții sub tratament cu rosuvastatină 20 mg au fost randomizați 1:1:1 pe alirocumabum 75 mg (cu mărirea dozei la alirocumabum 150 mg în săptămâna 12 în funcție de nivelul LDL-C) cu rosuvastatină 20 mg, rosuvastatină 40 mg și rosuvastatină 20 mg plus ezetimib 10 mg.

Pentru pacienții care au primit initial rosuvastatină 10 mg, variația procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C în săptămâna 24 (cu posibilitatea măririi dozei) față de momentul initial a fost de -34.2% ( $p < 0.0001$ ) pentru alirocumabum și statină (rosuvastatină 10 mg) în comparație cu statina singură



(rosuvastatină 20 mg). Variația procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C în săptămâna 24 (cu posibilitatea măririi dozei) față de momentul initial a fost de -36.2% ( $p < 0.0001$ ) pentru alirocumabum și statină (rosuvastatină 10 mg) în comparație cu ezetimib și statină (rosuvastatină 10 mg).

Pentru pacienții care au primit initial rosuvastatină 20 mg, variația procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C în săptămâna 24 (cu posibilitatea măririi dozei) față de momentul initial a fost de -20.3% ( $p = 0.0453$ ) pentru alirocumabum și statină (rosuvastatină 20 mg) în comparație cu statina singură (rosuvastatină 40 mg). Variația procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C în săptămâna 24 (cu posibilitatea măririi dozei) față de momentul initial a fost de -25.3% ( $p = 0.0136$ ) pentru alirocumabum și statină (rosuvastatină 20 mg) în comparație cu ezetimib și statină (rosuvastatină 20 mg).

**9. ODYSSEY ALTERNATIVE** a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu ezetimib, în care au fost incluși 361 pacienți cu hipercolesterolemie non-familială sau hipercolesterolemie familială heterozigotă cu risc cardiovascular moderat, înalt sau foarte înalt și istoric de intoleranță la statine. Pacienții au fost randomizați 2:2:1 pe alirocumabum 75 mg (cu mărirea dozei la alirocumabum 150 mg în săptămâna 12 în funcție de nivelul LDL-C), ezetimib 10 mg sau atorvastatină 20 mg. Variația procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C în săptămâna 24 (cu posibilitatea măririi dozei) față de momentul initial a fost de -30.4% ( $p < 0.0001$ ) pentru alirocumabum în comparație cu ezetimib.

**10. ODYSSEY MONO** a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu ezetimib, în care au fost incluși 103 pacienți cu hipercolesterolemie și risc cardiovascular moderat. Pacienții au fost randomizați 1:1 pe alirocumabum 75 mg (cu mărirea dozei la alirocumabum 150 mg în săptămâna 12 în funcție de nivelul LDL-C) și ezetimib 10 mg. Variația procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C în săptămâna 24 (cu posibilitatea măririi dozei) față de momentul initial a fost de -31.6% ( $p < 0.0001$ ) pentru alirocumabum în comparație cu ezetimib.

### **Metaanalize**

Pentru procesul de evaluare NICE a folosit date din meta-analize realizate de companie cât și de experți independenți.

**1. Metaanalizele dezvoltate de către companie** au fost efectuate pe date individuale ale pacienților în ceea ce privește variația procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C calculat (sub tratament) utilizând un model fixed-effects. În aceste analize, alirocumabum (cu sau fără statine) a fost comparat cu o statină sau ezetimib (cu sau fără statină). Rezultatele au indicat:

- variația procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C în săptămâna 12 față de momentul initial a fost de aproximativ -49.3% pentru alirocumabum 75 mg și statină în comparație cu placebo și statină,
- variația procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C în săptămâna 24 față de momentul initial a fost cuprinsă între de aproximativ -54.1% și -56.1% pentru alirocumabum 75 mg (cu posibilitatea măririi dozei la 150 mg) și statină în comparație cu placebo și statină,
- variația procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C în săptămâna 24 față de momentul initial a fost de aproximativ -62.5% pentru alirocumabum 150 mg și statină în comparație cu placebo și statină,
- variația procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C în săptămâna 12 față de momentul initial a fost cuprinsă între -27.2% și -33.1% pentru alirocumabum 75 mg cu sau fără statină în comparație cu ezetimib cu sau fără statină,



- variația procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C în săptămâna 24 față de momentul initial a fost cuprinsă între -29.9% și -35.1% pentru alirocumabum 75 mg (cu posibilitatea măririi dozei la 150 mg) cu sau fără statină în comparație cu ezetimib cu sau fără statină.

**2. Metaanaliza independentă** [4] a inhibitorilor de PCSK9 a arătat o variație a procentului mediu de modificare a nivelului LDL-C de -47.49% (95% interval de confidență între [CI] -69.64 și -25.35) și reducerea mortalității totale și a mortalității de cauză cardiovasculară în urma tratamentului cu anticorpi anti-PCSK9 în comparație cu grupul de control.

Totodată, a existat mențiunea din partea companiei, că este de așteptat ca în 2018 să apară rezultatele unui studiu de dimensiuni mari ce explorează apariția evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu alirocumabum în comparație cu terapia standard.

#### **Efecte adverse**

Datele de siguranță prezentate către NICE au fost obținute pe baza rezultatelor din studiile de fază II și III. NICE menționează că, din informațiile primite din partea companiei, efectele adverse cauzate de tratament (inclusiv cele grave) au fost similare între alirocumabum și brațele de control. Totodată, a fost menționat de către companie că **nu există nici o diferență în ceea ce privește profilul de siguranță observat pentru alirocumabum 75 mg și 150 mg**, precum și că oprirea tratamentului cauzată de efecte adverse este redusă, dar că a apărut mai des în grupul de pacienți tratați cu alirocumabum.

În baza datelor acumulate în programul de studii de fază III ODYSSEY se poate estima un risc major pentru evenimente adverse cardiovasculare (deces de boală cardiovasculară, infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral fatal sau non-fatal, sau angină instabilă ce necesită spitalizare).

Analiza a arătat un risc scăzut de evenimente adverse cardiovasculare majore în grupul de pacienți tratați cu alirocumabum în comparație cu grupul de control (hazard ratio [HR] 0.81; 95% CI 0.52 -1.25), deși acesta nu a fost semnificativ statistic. O analiză post-hoc din studiul LONG-TERM a arătat deasemenea un risc scăzut de evenimente cardiace la pacienții tratați cu alirocumabum față de cei tratați cu terapia standard (HR 0.52; 95% CI 0.31 pana la 0.90).

#### **Eficacitate clinică**

În urma prezentării dovezilor referitoare la eficacitatea clinică, NICE a fost de acord că studiile au inclus pacienți ale căror caracteristici reflectă realitatea din practica medicală curentă în hipercolesterolemie din Anglia, și că rezultatele ar putea fi generalizate la practica clinică. Totodată, a fost recunoscut faptul că la pacienții cu hipercolesterolemie, alirocumabum a redus semnificativ statistic nivelurile de LDL-C din momentul inițial și până la săptămâna 24: cu 39% - 62% în comparație cu placebo, 24% - 36% în comparație cu ezetimib, și 20% - 49% în comparație cu statine.

NICE a fost de acord că inhibitorii de PCSK9 ar putea reduce LDL-C cu până la 60% în comparație cu placebo și că tratamentul ar avea un beneficiu susținut, în special la persoane cu hipercolesterolemie familială. Pe lângă aceasta, a fost luat în considerare și profilul de siguranță similar cu cel al grupului de control.

În consecință, NICE a concluzionat că alirocumabum este eficient din punct de vedere clinic în reducerea nivelurilor de LDL-C, în comparație cu placebo, ezetimib sau statine, la pacienții cu hipercolesterolemie.



În ceea ce privește efectul alirocumabum asupra evenimentelor cardiovasculare la persoanele cu hipercolesterolemie și NICE a recunoscut că studiile au raportat în principal obiective surrogat (în mod special LDL-C), neavând puterea de a măsura rezultate cardiovasculare, pe care comitetul o considera a fi o limitare importantă a dovezilor. Totodată, NICE a ținut seamă și de faptul că i-au fost aduse la cunoștință informații cu privire la relația dintre LDL-C și evenimentele cardiovasculare din metaanaliza Navarese a studiilor cu inhibitori de PCSK9. Experții medicali au informat Comitetul NICE că relația dintre LDL-C și evenimentele cardiovasculare, acceptată în prezent, se bazează pe o metaanaliză a studiilor cu statine - Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC).

În consecință, NICE a recunoscut că CTTC include studii care au avut o perioadă lungă de urmărire, au fost create pentru măsurarea evenimentelor cardiovasculare, au avut un număr mare de pacienți și au observat numeroase evenimente. Contrar, metaanaliza Navarese a studiilor cu inhibitori de PCSK9 include studii cu o perioadă de urmărire mai scurtă, cu mai puțini pacienți și evenimente cardiovasculare. De asemenea, au existat discuții asupra setului nou de dovezi depus ca răspuns la documentul de consultare a evaluării, care a folosit metaanaliza CTTC. Compania a menționat că, în ciuda faptului că evaluările NICE pentru ezetimib și evolocumab au folosit metaanaliza CTTC, ea a folosit cea mai conservatoare estimare a relației dintre LDL-C și evenimentele cardiovasculare în modelarea pentru alirocumabum. Acest lucru a reprezentat un plus în evaluarea documentației, ținând cont că această estimare a fost preluată din cea mai recentă actualizare a metaanalizei CTTC, care include mai multe studii și pacienți decât varianta anterioară, folosită în alte evaluări NICE.

NICE a concluzionat că cea mai adecvată sursă de dovezi pentru evaluarea relației dintre LDL-C și evenimentele cardiovasculare este cea din cea mai recentă actualizare a metaanalizei CTTC.

În concluzie, alirocumabum în asociere cu alți agenți hipolipemianți:

- este recomandat pentru tratamentul hipercolesterolemiei non-familiale sau dislipidemiei mixte la adulți fără istoric de boală cardiovasculară
- este recomandat pentru tratamentul hipercolesterolemiei non-familiale primare sau dislipidemiei mixte la adulții cu risc cardiovascular crescut și niveluri de LDL-C crescute de cel puțin 4.0 mmol/l (155 mg/dL), în ciuda dozei maxim tolerate de terapii hipolipemiente
- este recomandat pentru tratamentul hipercolesterolemiei non-familiale primare sau dislipidemiei mixte la adulții cu risc cardiovascular crescut și niveluri de LDL-C crescute la adulții cu risc de boală cardiovasculară foarte crescut și niveluri de LDL-C crescute de cel puțin 3.5 mmol/l (135 mg/dl), în ciuda dozei maxim tolerate de terapii hipolipemiente
- este recomandat pentru tratamentul hipercolesterolemiei familiale heterozigote la adulții fără istoric de boală cardiovasculară și niveluri de LDL-C crescute de cel puțin 5.0 mmol/l (193 mg/dl), în ciuda dozei maxim tolerate de terapii hipolipemiente
- este recomandat pentru tratamentul hipercolesterolemiei familiale heterozigote la adulții cu istoric de boală cardiovasculară și niveluri de LDL-C crescute de cel puțin 3.5 mmol/l (135 mg/dl), în ciuda dozei maxim tolerate de terapii hipolipemiente.



### 2.3.SMC

Medicamentul Alirocumab a fost evaluat în vederea rambursării, de autoritățile competente scoțiene, pentru indicația: *pacienți adulți cu hipercolesterolemie primară (heterozigotă familială sau non-familială) sau dislipidemie mixtă, adjuvant la dietă, în asociere cu o statină sau o statină și alte terapii de lipidoreductoare, la pacienții care nu pot atinge obiectivul privind scăderea nivelului colesterolului după administrarea celei mai mari doze de statină tolerate, singură sau în asociere cu alte tratamente de reducere a nivelului lipidelor la pacienții care prezintă intoleranță la statine sau pentru care acestea sunt contraindicate.*

SMC a restricționat utilizarea numai la pacienții care prezintă risc cardiovascular crescut, după cum urmează [5]:

- *pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HeHF) și niveluri de LDL-C crescute de cel puțin 5.0 mmol/l (193 mg/dl), pentru prevenția primară a evenimentelor cardiovasculare sau*
- *pacienți cu HeHF și LDL-C  $\geq$  3.5 mmol/l pentru prevenția secundară a evenimentelor cardiovasculare sau*
- *pacienți care prezintă risc crescut din cauza evenimentelor cardiovasculare anterioare și nivelul LDL-C  $\geq$  4.0 mmol/l sau*
- *pacienți cu afecțiune recurentă/polivasculară și nivelul LDL-C  $\geq$  3.5 mmol/L.*

#### **Informații privind eficacitatea comparativă a medicamentului Alirocumab**

Informațiile privind eficacitatea medicamentului Alirocumab au provenit din programul de studiu clinic ODYSSEY care a cuprins 10 studii clinice randomizate, multicentrice, dublu-orb, de fază III, efectuate la adulți cu niveluri de LDL-C care nu au fost controlate în mod adecvat cu terapia lor actuală. Toți pacienții înscriși au urmat Programul național de educație în domeniul colesterolului Adult Panel Treatment III -care viza modificări ale stilului de viață sau schimbarea dietei. Rezultatul principal în toate studiile de fază III, măsurat în populația cu intenție de tratament (ITT) a fost modificarea procentuală a LDL-C calculată (utilizând formula Friedewald) de la valoarea inițială până în săptămâna 24.

Colesterolul total, apolipoproteina B, colesterolul lipoproteinic fără densitate mare (non-HDL-C) lipoproteina (a), trigliceridele, HDL-C și apolipoproteina A1 au fost măsurate în cadrul obiectivelor secundare în toate studiile clinice.

Studiile FH I, FH II și HIGH FH au fost efectuate la pacienții cu HeFH. Diagnosticul a fost stabilit fie pe criterii genotipice sau clinice (criteriile Simon Broome sau OMS/criterii ale Rețelei Lipidice Olandeze cu un scor de > 8 puncte). În FH I și FH II, pacienții au fost eligibili dacă au avut niveluri de LDL-C  $\geq$  2,6 mmol/L pentru prevenția primară sau  $\geq$  1,8 mmol/L pentru prevenția secundară, după caz.

În HIGH FH, pacienții au fost eligibili dacă valorile LDL-C au fost  $\geq$  4,1 mmol/L. Toți pacienții au primit terapie cu dozele maxim tolerate de statine, cu sau fără altă terapie de scădere a nivelului lipidelor. Pacienții au continuat tratamentul liporeductor și au fost randomizați în proporție de 2: 1 la alirocumab sau placebo timp de 78 de săptămâni.

În FH I și FH II, pacienții alocați pentru alirocumab au primit doze de 75 mg subcutanat la fiecare două săptămâni; în săptămâna 12, doza de alirocumab a putut fi crescută până la 150 mg dacă în săptămâna 8 LDL-C a fost  $\geq$  1,8 mmol/L. În studiul clinic HIGH FH, pacienții alocați la alirocumab au primit 150 mg subcutanat la fiecare două săptămâni de la randomizare.

Stratificarea a fost realizată dependent de istoricul de infarct miocardic (MI) sau accident vascular cerebral ischemic, intensitatea tratamentului cu statine și, în FH I și HIGH FH, de regiunea geografică.



Rezultatele principale și secundare cu privire la modificările nivelului de LDL-C, calculate pentru aceste studii sunt prezentate în Tabelul 2. Modificările procentuale medii față de valoarea inițială în săptămâna 24 ale obiectivelor secundare stabilite, au fost considerate numeric sau statistic semnificative în grupul tratat cu alirocumab comparativ cu grupul placebo

*Tabelul 2 Rezultatele obținute pentru obiectivele principale și secundare în studiile FH I, FH II și HIGH FH*

	FH I (N=485)	FH II (N=247)	HIGH FH (N=106)
Valoarea inițială a LDL-C, mmol/L (SD)	3,7 (1,3)	3,5 (1,1)	5,1 (1,4)
Diferența medie procentuală comparativ cu valorile inițiale în săptămâna 24 versus placebo	-58%	-51%	-39%
P	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Diferența absolută comparativ cu valorile inițiale în săptămâna 24 versus placebo, mmol/L	-2,2	-1,8	-1,9
Diferența procentuală comparativ cu valorile inițiale în săptămâna 52 versus placebo	-56%	-59%	-39%
Diferența în proporția de pacienți din grupurile alirocumab și placebo la care LDL-C<1.8 mmol/L în săptămâna 24	59%	67%	30%

Studiile COMBO I și COMBO II au fost concepute pentru a evalua eficacitatea și siguranța medicamentului Alirocumab ca terapie adițională la terapia statinică stabilă, maximă tolerată, la pacienții cu hipercolesterolemie și risc cardiovascular crescut.

*Tabelul 3 Rezultatele obținute pentru obiectivele principale și secundare în studiile COMBO I și COMBO II*

	COMBO I (N=311)	COMBO II (N=707)
Valoarea inițială a LDL-C, mmol/L (SD)	2,6 (0,8)	2,8 (0,9)
Diferența medie procentuală comparativ cu valorile inițiale în săptămâna 24 versus placebo respectiv ezetimib	-46%	-30%
P	p<0,0001	p<0,0001
Diferența absolută comparativ cu valorile inițiale în săptămâna 24 versus placebo, mmol/L	-1,2	-0,8
Diferența procentuală comparativ cu valorile inițiale în săptămâna 52 versus placebo sau ezetimib	-43%	-31%
Diferența în proporția de pacienți din grupurile alirocumab și placebo la care LDL-C<1.8 mmol/L în săptămâna 24	66%	31%



COMBO I a comparat alirocumabul cu placebo și COMBO II, cu ezetimib. În ambele studii, valoarea inițială LDL-C a fost  $\geq 1,8$  mmol / l la vizita de screening pentru pacienții cu istoric documentat de boli cardiovasculare sau LDL-C  $\geq 2,6$  mmol / l la vizita de screening la pacienții care nu au prezentat un istoric de boli cardiovasculare.

Pacienții au fost randomizați în proporție de 2: 1 la alirocumab subcutanat 75 mg la fiecare două săptămâni sau placebo timp de 52 de săptămâni în COMBO I sau ezetimib 10 mg oral pe zi timp de 104 săptămâni în COMBO II.

În săptămâna 12, doza de alirocumab a putut fi crescută la 150 mg la fiecare două săptămâni dacă în săptămâna 8 LDL-C a fost  $\geq 1,8$  mmol / l. Pacienții au fost stratificați în funcție de antecedentele de MI sau accident vascular cerebral ischemic, intensitatea tratamentului cu statine și regiunea geografică (numai în cazul studiului COMBO II).

Studiul LONG TERM a fost conceput pentru a evalua eficacitatea și siguranța alirocumabului ca terapie suplimentară la tratamentul cu dozele zilnice maxim tolerate de statine, cu sau fără altă terapie de modificare a lipidelor pentru pacienți cu hipercolesterolemie (LDL-C  $\geq 1,8$  mmol / l) și risc cardiovascular crescut.

Pacienții au fost randomizați în proporție de 2: 1 la alirocumab 150 mg subcutanat la fiecare două săptămâni sau placebo timp de 78 de săptămâni. Randomizarea a fost stratificată în funcție de starea HeFH, antecedente anterioare de MI sau accident vascular cerebral, tratamentul cu statine de fond și regiunea geografică.

*Tabelul 4 Rezultatele obținute pentru obiectivele principale și secundare în studiul LONG TERM*

	LONG TERM (N=2310)
Valoarea inițială a LDL-C, mmol/L (SD)	3,2 (1,1)
Diferența medie procentuală comparativ cu valorile inițiale în săptămâna 24 versus placebo respectiv ezetimib	-62%
P	p<0,001
Diferența absolută comparativ cu valorile inițiale în săptămâna 24 versus placebo, mmol/L	-1,8
Diferența procentuală comparativ cu valorile inițiale în săptămâna 52 versus placebo sau ezetimib	-61%
Diferența în proporția de pacienți din grupurile alirocumab și placebo la care LDL-C<1.8 mmol/L în săptămâna 24	71%

Au fost raportate evenimente cardiovasculare de 4,6% din pacienții tratați cu alirocumab și 5,1% dintre cei aflați în grupul placebo. În analiza realizată post hoc s-a comparat rata evenimentelor adverse cardiovasculare majore (MACE) între cele două grupuri de studiu și s-a constatat că 1,7% și 3,3% dintre pacienți au îndeplinit acest obiectiv, respectiv, HR 0,52 (95% CI: 0,31 până la 0,90), p nominal = 0.02.

Studiul clinic ALTERNATIVE a fost conceput pentru a evalua eficacitatea și siguranța alirocumabului ca monoterapie în comparație cu monoterapia cu ezetimib în cazul pacienților care prezintă intoleranță la statine și hipercolesterolemie cu risc cardiovascular moderat, ridicat sau foarte mare. LDL-C a fost  $\geq 1.8$  mmol/L la vizita de screening pentru pacienții cu risc cardiovascular crescut sau  $\geq 2,6$  mmol/L pentru pacienții cu risc cardiovascular moderat.





Intoleranța la statine a fost definită ca incapacitatea de a tolera mai mult de 2 statine din cauza simptomelor musculo-scheletale care nu au putut fi explicate (de exemplu: durere, slăbiciune sau crampe), altele decât cele cauzate de tulpină sau traumă care au început sau au crescut în timpul tratamentului cu statine și au necesitat întreruperea acestui tratament. Cel puțin o statină a fost întreruptă după administrarea celei mai mici doze recomandate. Placebo a fost administrat timp de 4 săptămâni pentru a se exclude pacienții care nu au raportat simptome musculare cauzate de tratamentul cu statine.

Pacienții care au primit placebo și nu au raportat evenimente adverse la nivelul mușchilor scheletici au fost randomizați într-un raport 2: 2: 1 pentru a primi alirocumab 75 mg subcutanat la fiecare două săptămâni, ezetimib 10 mg pe cale orală zilnică sau 20 mg atorvastatină pe cale orală zilnic timp de 24 de săptămâni.

În săptămâna 12, doza de alirocumab a putut fi crescută la 150 mg la fiecare două săptămâni dacă în săptămâna 8 LDL-C a fost  $\geq 1,8$  mmol / l la pacienții cu risc cardiovascular foarte înalt sau  $\geq 2,6$  mmol / l la pacienții cu risc cardiovascular moderat sau crescut. Stratificarea s-a făcut în funcție de istoricul de MI sau de accident ischemic vascular cerebral.

*Tabelul 5 Rezultatele obținute pentru obiectivele principale și secundare în studiul ALTERNATIVE*

	<b>LONG TERM (N=314)</b>
Valoarea inițială a LDL-C, mmol/L (SD)	5,0 (1,8)
Diferența medie procentuală comparativ cu valorile inițiale în săptămâna 24 versus ezetimib	-30%
P	p<0,0001
Diferența absolută comparativ cu valorile inițiale în săptămâna 24 versus ezetimib, mmol/L	-1,3
Diferența în proporția de pacienți din grupurile alirocumab și placebo la care LDL-C<1.8 mmol/L în săptămâna 24	32%

Cele trei studii finale din programul de studiu clinic ODYSSEY au fost MONO, OPTIONS I și II.

Studiul MONO a fost efectuat la pacienți cu risc cardiovascular moderat care nu luau statine; pacienților nu li s-a cerut să aibă intoleranță la statine. În celelalte două studii clinice (OPTIONS I și II) au fost înrolați pacienți care nu au fost tratați cu statine în doza maxim tolerată. Rezultatele privind eficacitatea Alirocumabului provenite din aceste trei studii au fost considerate de SMC ca având o relevanță limitată și nu sunt prezentate în raportul de evaluare.

### **Informații privind profilul de siguranță al medicamentului Alirocumab**

În vederea evaluării profilului de toleranță pentru medicamentul Alirocumab au fost evaluate 9 studii clinice controlate cu placebo (cinci studii de fază III [FH I, FH II, HIGH-FH, COMBO I și LONG TERM], patru studii de fază II) și cinci studii de fază III controlate cu ezetimib (COMBO II, OPȚIUNI I, OPȚIUNI II, ALTERNATIVE și MONO). Două dintre acestea, studiile (ALTERNATIVE și MONO) nu au inclus utilizarea concomitentă de statine.

A fost comparată siguranța pentru cele două doze de alirocumab 75 mg și 150 mg.

Alirocumab a fost administrat la 3340 de pacienți; 2,856 au primit cel puțin 24 de săptămâni de tratament, 2,408 cel puțin 52 de săptămâni și 638 de cel puțin 76 săptămâni. Evenimente adverse severe



cauzate de tratament care au determinat decesul sau întreruperea tratamentului în fiecare grup au fost raportate de procente similare de pacienți din cele două grupuri:

- comparator placebo - nazofaringita (11% față de 11%), reacția la locul injectării (6,7% față de 4,8%), afecțiuni la nivelul căilor respiratorii superioare (6,1% față de 7,0%), gripă (5,7% față de 4,6%), cefalee (4,8% față de 5,2%) și artralgie (4,0% față de 5,5%) la pacienții tratați cu alirocumab și respectiv la cei tratați cu placebo;
- comparator ezetimib – mialgii (6,7% față de 7,6%), infecții ale tractului respirator superior (5,9% față de 6,0%) și nazofaringită (5,4% față de 5,7%).

Un nivel de LDL-C de  $<0,6$  mmol / L a fost înregistrat cel puțin o dată de 41% dintre pacienții care au primit alirocumab, 24% dintre pacienți au avut două rezultate consecutive sub acest nivel. Majoritatea acestor pacienți au fost înrolați într-unul din studiile care au utilizat doar doza de 150 mg. S-a raportat o incidență mai mare a evenimentelor adverse la acești pacienți. Se recomandă ca pacienții să primească cea mai mică doză de alirocumab necesară pentru reducerea LDL-C.

### **Informații privind eficacitatea clinică a medicamentului Alirocumab**

Statinele reduc nivelurile serice de LDL-C și riscul bolilor cardiovasculare. Cu toate acestea, utilizarea statinelor, în special la doze mari, poate fi limitată de evenimentele adverse, predominant cele care afectează mușchii scheletici sau testele funcției hepatice. O îmbunătățire modestă a rezultatelor s-a obținut după asocierea ezetimibului la tratamentul cu simvastatină, conform rezultatelor studiului clinic IMPROVE-IT. Fibratii, acidul nicotinic, sechestrantii acidului biliar și acizii grași omega-3 nu au fost recomandați de către Institutul Național de Sănătate și Care Excellence (NICE) - ghidul clinic 181. În plus, acidul nicotinic MR și colesvelam nu sunt recomandate pentru utilizarea de către SMC. Recent doi inhibitori PCSK9 au primit autorizație de punere pe piață: alirocumab și evolocumab.

Compania producătoare a solicitat ca SMC să considere alirocumab pentru pacienții cu risc cardiovascular crescut cu HeFH și pentru pacienții cu risc crescut cauzat de evenimente cardiovasculare anterioare.

Experți clinicieni consultați de SMC au considerat că există o nevoie nesatisfăcută în acest domeniu terapeutic, și anume pacienții cu risc crescut de boli cardiovasculare, inclusiv cele cu HeFH, care au hipercolesterolemie în ciuda tratamentului liporeductor sau care nu tolerează acest tratament.

Programul de studiu clinic ODYSSEY a demonstrat eficacitatea alirocumabului, măsurată prin modificarea procentuală a valorii LDL-C calculată de la valoarea inițială până în săptămâna 24. Majoritatea pacienților înscriși în programul ODYSSEY au prezentat un risc cardiovascular ridicat și au avut LDL-C crescut în ciuda tratamentului. Majoritatea primeau doze maxim tolerate de statine și aproximativ jumătate au primit ezetimib.

Obiectivul principal evaluat a fost variația procentuală medie a LDL-C calculată de la valoarea inițială până în săptămâna 24 și raportată ca o reducere relativă față de valoarea inițială. Deși reducerea LDL-C este considerată a fi un marker surogat stabilit pentru reducerea riscului cardiovascular, statinele s-au dovedit eficiente, neexistând nici o dovadă solidă pentru tratamentul cu alirocumab.

Rata de abandon a fost relativ mare în studiile clinice. Cu toate acestea, numărul de pacienți care



au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse a fost relativ redusă (de la 1,2 până la 12%) excepție făcând studiul ALTERNATIVE (18 până la 25%), care a inclus pacienții care au raportat evenimentele adverse asociate terapiei cu statine anterior.

Studiul LONG TERM a utilizat numai doza de 150 mg alirocumab nerespectându-se programul de dozare aprobat. Studiul HIGH FH a utilizat de asemenea, numai doza de 150 mg, dar acești pacienți au prezentat la screening un LDL-C  $\geq 4,1$  mmol / L, astfel că puteau începe, conform ghidurilor, tratamentul cu doza mai mare. Nu există informații cu privire la asocierea ezetimib - alirocumab la pacienții care prezintă intoleranță la statine.

Potrivit companiei furnizoare, pacienții înscriși în programul ODYSSEY au fost în general mai tineri decât pacienții care ar beneficia în prezent de tratament în Regatul Unit: vârsta medie de 60 de ani la 63 ani versus vârsta medie de 72 de ani conform bazei de date THIN. Numărul pacienților înrolați cu vârsta  $>75$  de ani a fost mic; însă rezultatele pentru pacienții din această grupă de vârstă au fost în concordanță cu cele din populația generală.

Studiul pe termen lung privind rezultatele cardiovasculare (OUTCOMES) este în curs de desfășurare. Efectul alirocumab asupra morbidității și mortalității cardiovasculare nu a fost încă determinată. A fost prezentată o analiză sistematică și o meta-analiză de rețea a anticorpilor PCSK9. Au fost incluse atât studiile cu alirocumab cât și cu evolocumab, majoritatea datelor provenind de la alirocumab, mai ales din studiul ODYSSEY LONG TERM.

Meta-analiza a constatat un beneficiu asociat administrării de anticorpi PCSK9 măsurat prin mortalitatea indiferent de cauză (raportul de șanse [OR], 0,45 [Î 95%: 0,23 -0,86];  $p = 0,015$ ; heterogenitate  $p = 0,63$ ;  $I^2 = 0\%$ ), mortalitate cardiovasculară (OR, 0,50 [Î 95%: 0,23-1,10];  $p = 0,084$ ; heterogenitate  $p = 0,78$ ;  $I^2 = 0\%$ ), rata MI (OR, 0,49 [Î 95%: 0,26 până la 0,93];  $p = 0,030$ ; heterogenitate  $p = 0,45$ ;  $I^2 = 0\%$ ) și o scădere a creșterii creatininei serice (OR, 0,72 [Î 95%: 0,54 până la 0,96];  $p = 0,026$ ; heterogenitate  $p = 0,65$ ;  $I^2 = 0\%$ ).

Nu a fost identificată o diferență semnificativă în ceea ce privește rata evenimentelor adverse grave.

Experții clinicieni consultați de SMC au considerat că alirocumabul reprezintă un progres terapeutic datorită mecanismului său nou de acțiune și beneficiului potențial la pacienții care prezintă un risc ridicat de boală cardiovasculară.

Tratamentul cu Alirocumab trebuie inițiat și administrat în clinici de lipide specializate.

Reacții alergice inclusiv reacții grave cum ar fi hipersensibilitate, eczeme numulare, urticarie și vasculita de hipersensibilitate au fost raportate la pacienții tratați cu alirocumab. Pacienții care prezintă o reacție alergică gravă trebuie să întrerupă tratamentul cu alirocumab.

### **Informații de economie sanitară**

Compania producătoare a prezentat o analiză cost-utilitate a alirocumabului ca adjuvant al statinelor și/sau ezetimib pentru tratamentul adulților cu hipercolesterolemie primară (heterozigotă familială și non-familială) sau dislipidemie mixtă, în plus față de măsurile dietetice corespunzătoare.

Experții clinici SMC au confirmat că alirocumab reprezintă un tratament adjuvant.

Au fost identificate patru grupuri de pacienți:

1. pacienți cu HeFH și LDL-C  $\geq 5,0$  mmol / L, pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare



(CV),

2. pacienți cu HeFH și LDL-C  $\geq 3,5$  mmol / L, pentru prevenirea secundară a evenimentelor CV,
3. pacienții cu risc crescut datorită evenimentelor CV anterioare și LDL-C  $< 4,0$  mmol / L
4. pacienți cu boală recurentă/polivasculară și LDL-C  $\geq 3,5$  mmol/L.

Grupul de pacienți cu risc crescut a inclus pe cei cu antecedente de sindrom coronarian acut (ACS, infarct miocardic sau angina instabilă), revascularizare coronariană și alte afecțiuni arteriale, proceduri de revascularizare sau alte boli cardiace coronariene, accident vascular cerebral ischemic și periferic, boală arterială. Pacienții cu boală recurentă/polivasculară au inclus pe cei cu recurențe incidente ale evenimentelor CV (mai mult de un eveniment anterior) sau dovezi ale bolii în multiple afecțiuni vasculare.

Un model Markov a fost dezvoltat pe parcursul unui orizont de timp de considerat o viață. După un eveniment cardiac recent, există un risc crescut de apariție a unui alt eveniment în decurs de 1 an și un risc mai mic, după 1-2 ani.

Probabilitățile evenimentului CV inițial din model s-au bazat pe date clinice reale.

Probabilitățile de tranziție pentru subgrupuri, au provenit din literatura publicată. Acestea au variat în funcție de caracteristicile pacientului: subgrup, vârstă, valoarea inițială a LDL-C și starea de sănătate. De exemplu, pentru subgrupurile cu risc înalt și subgrupurile recurente, probabilitățile de tranziție au fost derivate din curbele Kaplan-Meier utilizând baza de date THIN.

Probabilitățile de tranziție sunt dependente de timp, deoarece variază în funcție de vârsta pacientului (reflectând creșterea riscului de apariție a evenimentelor CV cu vârsta). Pentru a înregistra o creștere a riscului asociat cu evenimente CV multiple, modelul a aplicat un risc crescut de deces de 1,5 până la probabilitățile de tranziție în starea de sănătate post-MI și post-ischemică, utilizând date din statisticile spitalelor și baze de date privind mortalitatea.

Riscul CV cu alirocumab și terapie curentă a fost estimat în funcție de caracteristicile de bază.

A fost aplicată o ajustare de vârstă de 3% și 5% în fiecare an pentru evenimente non-fatale CV și, respectiv, deces CV. Modelul stabilește un nivel minim al LDL-C bazat pe obiectivele recomandate pentru fiecare subgrup și apoi aplică valoarea medie a LDL-C pentru pacienții cu LDL-C deasupra valorii prag din literatură.

O serie de studii din programul ODYSSEY au evaluat calitatea vieții pacienților utilizând chestionarul EQ-5D; cu toate acestea, aceste date nu au fost utilizate în modelul economic. Valorile utilităților din model nu au fost fixe, variind de-a lungul timpului, în funcție de evenimentele CV experimentate, fiind dependente de vârsta pacienților.

Au fost considerate costurile medicamentelor și costurile asociate evenimentelor CV: non-fatale infarct miocardic, angina instabilă, ACS, revascularizare, accident vascular cerebral ischemic, moarte CV și non-CV moarte. Costurile evenimentelor CV sunt în principal costuri de spitalizare și de *follow-up*. Aceste estimări s-au bazat pe instrucțiunile clinice, precum și pe cele publicate.

Monitorizarea și costurile evenimentelor adverse au fost considerate a fi egale în ambele părți.

Durata tratamentului (și beneficiul tratamentului) a fost considerată 20 de ani cu o rată de întrerupere de 8%.

O schemă de acces pentru pacient (PAS) a fost prezentată și evaluată. Programul de evaluare a accesului (PASAG) a fost acceptat pentru implementare în NHS Scoția. În cadrul PAS, a fost oferită o reducere simplă.



## 2.4. IQWiG/G-BA

Conform §35a Social Code Book (SGB) V, Comitetul Federal (G-BA) a cerut Institutului pentru Calitate și Eficiență în sănătate (IQWiG) să evalueze beneficiile medicamentului alirocumabum. Evaluarea s-a făcut pe baza unui dosar alcătuit de către compania farmaceutică care a fost trimis IQWiG în data de 2 noiembrie 2015. Raportul de evaluare IQWiG a fost publicat în data de 11 Februarie 2016 [6].

Scopul raportului de evaluare a fost evaluarea beneficiului suplimentar prezentat de alirocumabum la pacienții adulți cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) sau cu dislipidemie mixtă, în asociere cu dietă și, atunci când este cazul, alte terapii hipolipemiante:

- în combinație cu o statină sau statină și alte terapii hipolipemiante la pacienții care nu-și ating țintele LDL-C la doza maxim tolerată de statină,
- singur sau în combinație cu alte terapii hipolipemiante la pacienții cu intoleranță la statine sau la care statinele sunt contraindicate.

G-BA a identificat 3 grupe de pacienți și pentru fiecare dintre ele, comparatorul adecvat.

*Tabelul 6 Tipuri de pacienți și medicamentul comparator relevant pentru evaluarea beneficiului adițional al medicamentului alirocumabum*

	<b>Obiectiv de cercetare</b>	<b>Comparator</b>
<b>A</b>	Pacienți pentru care statinele sunt o opțiune de tratament <sup>a, b</sup>	Medicament în doza maximă tolerată și dietă pentru reducerea nivelului lipidelor
<b>B</b>	Pacienți pentru care tratamentul cu statine nu este o opțiune din cauza contraindicațiilor sau reacțiilor adverse <sup>b</sup>	Alte medicamente hipolipemiante (fibrați, sechestranti de acizi biliari sau inhibitori ai absorbției de colesterol) în monoterapie
<b>C</b>	Pacienți pentru care toate opțiunile hipolipemiante medicamentoase și dietetice au fost utilizate	Afereza LDL (ca "ultimă soluție" în boala refractară) <sup>c</sup>

<sup>a</sup>: În combinație cu o statină sau statină și alte terapii hipolipemiante, la pacienții care nu-și ating LDL-C cu doza maximă tolerată de statină.  
<sup>b</sup>: Conform limitărilor de prescripție a hipolipemiantelor cu prescriere medicală existentă.  
<sup>c</sup>: Tratament documentat cu doza maximă tolerată de medicamente și dietă pentru reducerea lipidelor timp de cel puțin 12 luni este cerința generală pentru afereza LDL. Tratamentul concomitent cu hipolipemiante și dietă este posibil și trebuie să fie documentat corespunzător  
TCA: terapie comparatoare adecvată; LDL lipoproteină cu densitate mică; LDL-C: LDL colesterol

### **A - Pacienți pentru care statinele sunt o opțiune de tratament**

Au fost identificate și utilizate pentru demonstrarea beneficiului adăugat 8 studii clinice și încă un studiu ale cărui rezultate vor fi prezentate doar ca informație suplimentară. Niciunul din cele 9 studii nu a fost considerat relevant pentru evaluarea beneficiului terapeutic.

Cele 8 studii prezentate de companie au fost RCTs: FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I, COMBO II, LONG TERM, OPTIONS I și OPTIONS II.

Studiul CHOICE I a reprezentat unul dintre studiile relevante pentru grupul A, dar rezultatele au fost prezentate doar ca informație suplimentară.

Design-urile tuturor acestor studii conțin elemente considerate contrare includerii pentru evaluarea beneficiului, pentru că nu respectă criteriile de includere pentru prezentul obiectiv de cercetare. Acestea pot fi împărțite în 3 categorii:



- populație necorespunzătoare (pacienți care nu au primit pre-tratament cu doza maximă tolerată de statină) în 7 din cele 9 studii,
- terapie comparatoare necorespunzătoare (comparatorul nu reprezintă o terapie comparatoare adecvată) în toate studiile,
- durata studiului prea mică (< 1 an) în 2 din cele 9 studii.

Prin urmare, nu au fost disponibile date relevante pentru evaluarea beneficiului adițional al alirocumabum în comparație cu comparatorul adecvat în cazul grupului A. În general, nu s-a observat nicio tendință în favoarea unui beneficiu adițional al alirocumabum în comparație cu comparatorul adecvat; prin urmare, nu s-a demonstrat un beneficiu adițional.

***B - Pacienți pentru care tratamentul cu statine nu este o opțiune de tratament viabilă din cauza contraindicațiilor sau a reacțiilor adverse***

Au fost identificate 2 studii utile pentru evaluarea beneficiului terapeutic adițional, dar au fost utilizate doar rezultatele studiului ALTERNATIVE. Compania a menționat studiul CHOICE II ca făcând parte dintre studiile relevante, dar a prezentat rezultatele sale doar ca informație suplimentară. Niciunul dintre aceste studii nu au fost considerat relevant pentru prezenta evaluare a beneficiului.

Studiul ALTERNATIVE a fost un studiu dublu orb, randomizat controlat, în care au fost incluși pacienți cu intoleranță la statine și risc cardiovascular moderat până la foarte înalt. Pacienții au primit fie alirocumabum, fie ezetimib, sau doză mică de atorvastatină pe lângă dietă și terapia hipolipemiantă de bază (excluzând statine sau ezetimib).

Definiția "intoleranței la statine" a fost în mod evident nepotrivită în studiul ALTERNATIVE, pentru că o parte dintre pacienți au fost randomizați să primească tratament cu o statină. În plus, rata întreruperilor din cauza efectelor adverse în brațul cu atorvastatină a fost asemănătoare cu cea din brațul cu ezetimib (aproximativ 25% în ambele cazuri) și, prin urmare, nu a fost mai mare comparativ cu pacienții care nu au fost tratați cu statine. Mai mult decât atât, durata de 24 de săptămâni a studiului a fost semnificativ mai mică decât durata minimă necesară de 1 an.

Studiul CHOICE II este un studiu dublu orb, randomizat controlat, în care s-au comparat 2 doze de alirocumabum cu placebo. Au fost incluși doar pacienți care nu erau tratați cu statine, dar care urmau tratament cu alte hipolipemiante. Pacienții prezentau un risc cardiovascular moderat până la foarte înalt. Prin urmare, numai subpopulația pacienților cu intoleranță la statine și risc cardiovascular înalt a corespuns criteriilor de includere pentru grupul B. Din nou, TCA specificată de G-BA a fost utilizată doar pentru o parte dintre pacienți. Nu au fost prezentate date referitoare la această subpopulație. În plus, durata de tratament din studiu a fost de 24 de săptămâni, insuficient de lungă pentru prezenta evaluare a beneficiului.

Prin urmare, nu au fost disponibile date relevante pentru evaluarea beneficiului adițional al alirocumabumului versus comparatorul adecvat în cazul grupului B. În general, nu s-a observat nicio tendință în favoarea unui beneficiu adițional al alirocumabum în comparație cu comparatorul adecvat; prin urmare, nu s-a demonstrat un beneficiu adițional.



### **C- Pacienți pentru care toate opțiunile hipolipemiante medicamentoase și dietetice au fost utilizate**

A fost identificat un studiu relevant din punctul de vedere al companiei producătoare.

Studiul ESCAPE este un studiu dublu orb, randomizat controlat, în care au fost incluși pacienți adulți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă care efectuau afereză pentru LDL la intervale regulate (la 1 sau 2 săptămâni). Combinația alirocumabum și afereză a fost comparată cu placebo și afereză în cadrul acestui studiu. Conform companiei, studiul nu era finalizat în momentul depunerii dosarului și nu existau deocamdată rezultate intermediare. Studiul ESCAPE a fost inclus ca studiu relevant pentru evaluarea beneficiului terapeutic adițional pentru medicamentul Alirocumab, dar nu a fost prezentat niciun rezultat pentru niciunul dintre obiective. Prin urmare, studiul nu a putut fi utilizat pentru prezenta evaluare a beneficiului.

Mai mult, durata tratamentului din studiul ESCAPE a fost limitată la 18 săptămâni; împreună cu o etapă de *follow-up* de încă 8 săptămâni, a rezultat o durată totală a studiului semnificativ mai mică de 1 an. Acesta a fost motivul pentru care studiul nu ar fi fost considerat relevant pentru evaluarea beneficiului adițional al Alirocumab nici dacă rezultatele ar fi fost disponibile.

Prin urmare, nu au fost disponibile date relevante pentru evaluarea beneficiului adițional al medicamentului Alirocumab versus comparatorul adecvat în cazul grupului C. În general, nu s-a observat nicio tendință în favoarea unui beneficiu adițional al Alirocumabum în comparație cu comparatorul adecvat; prin urmare, nu s-a demonstrat un beneficiu adițional.

#### **Concluziile IQWiG**

	<b>Categorie de pacienți</b>	<b>Comparator</b>	<b>Mărimea și probabilitatea beneficiului adițional</b>
<b>A</b>	Pacienți pentru care statinele sunt o opțiune de tratament <sup>a, b</sup>	Medicament în doza maximă tolerate și dietă pentru reducerea nivelului lipidelor	Beneficiul adițional nu a fost dovedit
<b>B</b>	Pacienți pentru care tratamentul cu statine nu este o opțiune din cauza contraindicațiilor sau reacțiilor adverse <sup>b</sup>	Alte medicamente hipolipemiante (fibrati, sechestranți de acizi biliari sau inhibitori ai absorbției de colesterol) în monoterapie	Beneficiul adițional nu a fost dovedit
<b>C</b>	Pacienți pentru care toate opțiunile hipolipemiante medicamentoase și dietetice au fost utilizate	Afereza LDL (ca "ultimă soluție" în boala refractară) <sup>c</sup>	Beneficiul adițional nu a fost dovedit

<sup>a</sup>: În combinație cu o statină sau statină și alte terapii hipolipemiante, la pacienții care nu-și ating LDL-C cu doza maximă tolerate de statină.

<sup>b</sup>: Conform limitărilor de prescripție a hipolipemiantelor cu prescriere medicală existente.

<sup>c</sup>: Tratament documentat cu doza maximă tolerată medicamentoasă și dietă pentru reducerea lipidelor timp de cel puțin 12 luni este cerința general pentru afereza LDL. Tratamentul concomitent cu hipolipemiante și dietă este posibil și trebuie să fie documentat corespunzător

TCA: terapie comparatoare adecvată; LDL lipoproteină cu densitate mică; LDL-C: LDL colesterol

Ca urmare a raportului de evaluare IQWiG, G-BA a decis asupra beneficiului adițional al medicamentului Alirocumab și a publicat rezoluția pe site-ul oficial al institutiei în data de 4 Mai 2016 [7].



### 3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Alirocumabum este rambursat în 13 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Italia, Marea Britanie, Olanda, Slovenia, Slovacia, Spania, Suedia.

### 4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR PENTRU TRATAMENTUL HIPERCOLESTEROLEMIEI ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Conform informațiilor publicate în literatura de specialitate, opțiunile terapeutice în hipercolesterolemie sunt: statinele, ezetimibul și inhibitorii PCSK9.

Statinele au avut un impact semnificativ în tratamentul hipercolesterolemiei. În funcție de doze și de ingredientul activ, statinele pot reduce nivelurile LDL-C, în cazul multor pacienți, cu aproximativ 30%-60%, aducând în același timp un important beneficiu clinic de scădere a mortalității și morbidității cardiovasculare [8].

Într-o metaanaliză care a luat în considerare datele a 170.000 de pacienți tratați cu statine din 26 studii randomizate (metaanaliza CTT – Cholesterol Treatment Trialists Collaboration), reducerea relativă a riscului de evenimente majore cardiovasculare la 1 an a fost de 22% pentru fiecare 1 mmol/L (39 mg/dL) de reducere a LDL-C, reflectând scăderea semnificativă a mortalității cauzate de boala coronariană și alte cauze cardiovasculare[9]. Deși statinele scad semnificativ nivelurile LDL-C și au revoluționat managementul hipercolesterolemiei, există pacienți care au nevoie în continuare de o reducere suplimentară, importantă a LDL-C, pentru a diminua riscul cardiovascular.

Ghidurile recente de tratament al hipercolesterolemiei recomandă atingerea anumitor *ținte LDL-C*, în funcție de riscul cardiovascular total. Statinele singure nu pot întotdeauna să aducă LDL-C la țintă și, în consecință, mulți pacienți rămân în continuare supuși unui risc cardiovascular crescut. În special, este vorba de:

- pacienți cu risc cardiovascular înalt și foarte înalt,
- pacienți intoleranți la statine,
- pacienți cu hipercolesterolemie familială,
- pacienți diabetici (pacienți cu risc înalt și foarte înalt).

Existența reacțiilor adverse cauzate de statine a devenit o preocupare medicală și trebuie recunoscută ca un impediment important în tratarea nivelurilor crescute de LDL-C. Intoleranța la statine este definită ca apariția unui simptom advers și/sau anormalități ale analizelor de laborator atribuite statinei. În cele mai multe cazuri, aceste anormalități sunt percepute de către pacient ca o interferență inacceptabilă în activitățile obișnuite (somn, muncă, timp liber și alte activități), ce conduc la decizia de a opri sau reduce doza de statine [10].

Se estimează că între 1% și 29% dintre pacienții care folosesc statine sunt parțial sau total intoleranți la statine [11].





Intoleranța totală la statine compromite puternic controlul LDL-C și rezultă în creșterea riscului pentru un eveniment cardiovascular. Aceasta este o necesitate medicală neacoperită importantă, care poate fi adresată prin opțiuni terapeutice bine tolerate și care nu conțin statine.

Ezetimib, atunci când este administrat împreună cu o statină, reduce suplimentar LDL-C cu 24% (comparativ cu statina singură) [12]. În studiul IMPROVE-IT au fost incluși 18 000 pacienți cu sindrom coronarian acut recent (<10 zile) randomizați în 2 grupe: pacienți care au primit simvastatină plus ezetimib și pacienți care au primit simvastatină plus placebo. Studiul a arătat că adăugarea de ezetimib la tratamentul standard cu statină la pacienții cu sindrom coronarian acut și care aveau nivelul LDL-C în limitele recomandate de ghiduri a redus suplimentar riscul evenimentelor cardiovasculare.

Chiar și după administrarea asociată de statine și ezetimib, majoritatea pacienților cu risc cardiovascular înalt prezintă niveluri necontrolate de LDL-C.

Inhibitorii de PCSK9 reprezintă o nouă clasă terapeutică utilizată pentru reducerea suplimentară a LDL-C. Tratamentul cu inhibitori de PCSK9 reduce nivelul LDL-C cu aproximativ 45-60%, indiferent dacă sunt utilizați singuri sau în combinație cu o statină [13,14]. Recent, două studii importante au arătat că scăderea LDL-C prin tratamentul cu inhibitori de PCSK9 în asociere cu statine reduce riscul de evenimente cardiovasculare majore (între 15-21%).

O analiză publicată în 2017 a comparat eficacitatea inhibitorilor de PCSK9 cu a statinelor în reducerea riscului de evenimente cardiovasculare [15]. Aceasta a luat în considerare rezultatele studiilor de reducere a evenimentelor cardiovasculare majore realizate cu inhibitori de PCSK9 comparativ cu cele din metaanaliza CTT pentru statine. Analiza a arătat că reducerea riscului de evenimente cardiovasculare majore pentru fiecare 1 mmol/L de scădere a LDL-C cu inhibitori de PCSK9 este similară cu cea demonstrată pentru statine.

Pentru a fi relevantă, comparația s-a făcut luând în considerare durate similare de tratament. Astfel, tratamentul cu inhibitori de PCSK9 la pacienții cu risc cardiovascular înalt, și care nu își ating țintele terapeutice de LDL-C (care nu răspund la tratamentul cu statine și/sau ezetimib) a redus riscul de evenimente cardiovasculare majore, în primul an cu 11-16% pentru fiecare 1 mmol/L redus de LDL-C, ceea ce este aproape identic cu reducerea de 4-16% pentru fiecare 1 mmol/L a LDL-C observată în primul an de tratament în studiile cu statine. În al doilea an de tratament, reducerea riscului de evenimente cardiovasculare majore pentru fiecare 1 mmol/L de LDL-C a fost de 18-23% pentru inhibitorul de PCSK9, foarte asemănătoare cu reducerea de 22-25% din studiile cu statine.

Consensul Societății Europene de Cardiologie și al Societății Europene de Ateroscleroză din anul 2016 [16] indică tratamentul cu anticorpi monoclonali anti-PCSK9 pentru următoarele categorii de pacienți:

1. pacienți cu risc foarte înalt – boală cardiovasculară aterosclerotică sau diabet zaharat cu afectare de organe țintă sau asociat cu un factor major de risc, la care sub terapia maximală cu statine și ezetimib LDL-C > 140 mg/dl; dacă boala aterosclerotică cardiovasculară este rapid progresivă (apariția unui nou sindrom coronarian acut, o nouă procedură de revascularizare sau apariția unui eveniment vascular ischemic în 5 ani de la primul eveniment) și LDL-C > 100 mg/dl sub terapie maximală cu statine,
2. pacienți cu hipercolesterolemie familială severă fără boală cardiovasculară aterosclerotică sub terapie maximală cu statine și ezetimib și LDL-C > 200 mg/dl,
3. pacienți cu hipercolesterolemie familială și intoleranță la statine, aflați într-una din cele 2 categorii de mai sus.



Conform ghidului ESC/EAS, în managementul dislipidemiilor se recomandă 6 acțiuni pentru optimizarea tratamentului:

1. stratificarea populațiilor cu risc cardiovascular ce necesită tratament hipolipemiant în patru grupe de risc:
  - **risc foarte înalt:** boală cardiovasculară documentată, diabet zaharat cu afectare de organ *sau* un factor de risc major prezent, boală cronică de rinichi severă sau risc SCORE  $\geq 10\%$  la 10 ani.
  - **risc înalt:** un singur factor de risc foarte crescut (hipercolesterolemie familială sau hipertensiune arterială), boală cronică de rinichi moderată, diabet zaharat fără afectare de organ *sau* un factor major de risc sau risc SCORE între  $\geq 5$  și  $< 10\%$  la 10 ani
  - **risc moderat:** risc SCORE între  $\geq 1$  și  $< 5\%$  la 10 ani
  - **risc scăzut:** risc SCORE  $< 1\%$  la 10 ani
2. modificarea stilului de viață reprezintă baza prevenției bolilor cardiovasculare.
3. statinele ca terapie de primă linie.
4. atingerea țintelor LDL-C în funcție de grupele de risc cardiovascular.
5. ezetimib sau sechestranți de acizi biliari la pacienții cu intoleranță la statine sau la cei care nu-și ating țintele LDL-C sub tratament cu statine se recomandă.
6. inhibitorii de PCSK9 pot fi luați în considerare la pacienții cu risc foarte înalt cu intoleranță la statine sau cu niveluri persistent crescute LDL-C sub tratament cu doza maximă tolerate de statină în combinație cu ezetimib.

#### **DATE PRIVIND COSTUL TERAPIEI**

Compania solicitantă a precizat că pentru medicamentul Alirocumab nu există în prezent, un comparator relevant pentru practica medicală din România care să îndeplinească toate condițiile pentru a fi considerat comparator, conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare. Astfel, în Lista medicamentelor rambursabile aprobată prin Hotărârea Guvernului României nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare sunt incluse 7 DCI-uri și combinații care prezintă aceeași indicație și se adresează aceluiași segment populațional, ca și alirocumabul:

- inhibitori de HMG-Co A reductază (statine)
  - 1) rosuvastatin
  - 2) atorvastatin
  - 3) simvastatin
  - 4) lovastatin
  - 5) pravastatin
- inhibitori ai absorbției colesterolului
  - 6) ezetimib
  - 7) ezetimib + rosuvastatin.

Niacinul, sechestranții acizilor biliari și fibrații nu se regăsesc pe Lista pozitivă.

Medicamentele enumerate prezintă proprietăți farmacodinamice asemănătoare, fiecare determinând scăderea LDL-colesterolului, prin mecanisme diferite și în etape distincte ale metabolismului lipidic. Schemele terapeutice includ administrarea ca monoterapie sau în asocieri, în funcție de gradul de risc al pacientului și de nivelul LDL-c.



Considerăm corectă analiza companiei cu privire la inexistența unui comparator relevant pentru medicamentul Alirocumab, în practica clinică din România.

## 5. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
<b>1. Evaluări HTA internaționale</b>		
<b>1.1.HAS - BT 1</b>	<b>15</b>	<b>45</b>
<b>1.2. NICE/SMC – recomandare fără restricții comparativ cu RCP</b>	<b>15</b>	
<b>1.3. IQWIG/G-BA- există raport de evaluare publicat</b>	<b>15</b>	
<b>2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 13 țări</b>	<b>20</b>	<b>20</b>
<b>3. Costurile terapiei – nu are comparator</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>65 puncte</b>	

## 6. CONCLUZIE

Conform OMS.861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI Alirocuabum **întrunește punctajul de admitere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărâre de Guvern, pentru indicația *"hipercolesterolemie primară (familiară heterozigotă și non-familiară) sau dislipidemie mixtă, ca adjuvant al dietei pacienților adulți:*

- *în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipidemiante la pacienți la care nu s-au putut atinge valori țintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doza maximă tolerată, sau*
- *în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipidemiante la pacienți cu intoleranță la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine".*

## 7. RECOMANDARE

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Alirocumabum indicat la *"pacienții adulți cu hipercolesterolemie primară (familiară heterozigotă și non-familiară) sau cu dislipidemie mixtă, ca adjuvant la dietă:*

- *în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipidemiante la pacienți la care nu a fost posibilă obținerea valorilor țintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doza maximă tolerată, sau*
- *în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipidemiante la pacienți cu intoleranță la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine".*

## 8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Praluent 75 mg și 150 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut respectiv soluție injectabilă în seringă preumplută, versiunea revizuită în 17 ianuarie 2018,
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, Alirocumab, Praluent 75 mg et 150 mg, solution injectable, Avis CT 15911 du 22 mars 2017,
3. National Institute for Health and Care Excellence, Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia, Technology appraisal guidance TA 393, 22 June 2016,



4. Navarese et al. - Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults with Hypercholesterolemia a Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163:40-51. doi:10.7326/M14-2957,
5. Scottish Medicines Consortium, Alirocumab 75 mg and 150 mg solution for injection in pre-filled pen (Praluent), SMC no. 1147/08 August 2016,
6. Institute for Quality and Efficiency in Health Care, Alirocumab – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V, IQWiG Reports – Commission No. A15-47, version 1.0, 11 February 2016,
7. GBA Resolution 4 Mai 2016, [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2573/2016-05-04\\_A;-RL-XII\\_Alirocumab\\_2015-11-15-D-194\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2573/2016-05-04_A;-RL-XII_Alirocumab_2015-11-15-D-194_BAnz.pdf),
8. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient centered management of dyslipidemia: part 1 – executive summary. *J Clin Lipidol.* 2014;8:473-488,
9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670-1681,
10. Guyton JR, et al. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8:S72- S81,
11. Arca M and Pigna G. Treating statin-intolerant patients. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2011;4:155-166,
12. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, Flather M, Glynn R, Gregoire J, Jukema JW, Karpov Y, Kastelein JJ, Koenig W, Lorenzatti Manga P, Masiukiewicz U, Miller M, Mosterd A, Murin J, Nicolau JC, Nissen S, Ponikowski P, Santos RD, Schwartz PF, Soran H, White H, Wright RS, Vrablik M, Yunis C, Shear CL, Tardif JC, SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1527–1539,
13. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. Open-Label Study of Long-term Evaluation Against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of Evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500–1509,
14. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ, ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489–1499,
15. Ference et al. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, 2017,
16. Catapano A.L. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias *European Heart Journal*, vol. 37, Issue 39, 14 October 2016, 2999–3058.

**Șef DETM**

**Dr. Vlad Negulescu**