

Rekomendacja nr 105/2015

z dnia 30 grudnia 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:
Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg,
1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony;
Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg,
2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione, we wskazaniach:
hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem
cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii
statynami (FH); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem
cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii
statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP);
hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu
LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu
sercowo-naczyniowym (SI + SP)**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony, kod EAN:5909991224363,
- Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione, kod EAN: 5909991224370,

we wskazaniach:

- hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH);
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP);
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha we wnioskowanych wskazaniach. Pomimo wykazania w analizie klinicznej wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad komparatorami, analiza ta charakteryzuje się znacznymi ograniczeniami. Wskazać należy, że badania włączone do przeglądu obejmowały populację szerszą niż określona wnioskiem, zatem niepewne jest wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa w danych grupach pacjentów. Analiza nie zawierała także oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla populacji pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH), która stanowi subpopulację dla wskazania hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Ponadto do analizy klinicznej włączono badania, które nie spełniały kryteriów włączenia, co obniża wiarygodność oceny klinicznej (m.in. w badaniach DESCARTES, LAPLACE-2, LAPLACE(TIMI)-1, GAUSS-1, GAUSS-2 kryterium wykluczenia pacjentów było występowanie chorób serca lub zdarzeń sercowo-naczyniowych przy czym dwa wnioskowane wskazania obejmują grupy pacjentów z hipercholesterolemią po zdarzeniach sercowo-naczyniowych). Należy dodać, że przedstawiona ocena kliniczna nie zawierała badań, których celem była ocena klinicznych punktów końcowych dla wnioskowanych populacji. Warto także zwrócić uwagę, że nieznanym jest dokładny profil bezpieczeństwa ewolokumabu w długim okresie, co wynika z długości okresów obserwacji we włączonych do przeglądu badaniach (dla większości było to 12 tyg.).

Przedstawiona analiza ekonomiczna wskazała, że stosowanie ewolokumabu jest droższe i skuteczniejsze niż dotychczas stosowane terapie we wszystkich wskazaniach. Należy jednak zwrócić uwagę, że analiza ekonomiczna charakteryzowała się założeniami, które wpływają na obniżenie jej wiarygodności, obejmującymi m.in. ekstrapolację danych poza okres obserwacji przyjęty w badaniach oraz uwzględnienie gotowych kosztów poszczególnych stanów bez uwzględnienia kosztów leków na podstawie aktualnych danych NFZ i MZ.

Przyjęte w analizie wpływu na budżet założenia dotyczące populacji mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej liczby pacjentów, która zostałaby poddana leczeniu ewolokumabem po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej. Ponadto założone w analizach tempo wysycania rynku wnioskowanym lekiem wydaje się być zbyt wolne.

Należy zwrócić uwagę, że w odnalezionych rekomendacjach klinicznych nie wskazuje się na stosowanie ewolokumabu jako opcji terapeutycznej leczenia hipercholesterolemii, co prawdopodobnie związane jest z datą dopuszczenia do obrotu ocenianego leku (dopuszczenie do obrotu po dacie publikacji wytycznych).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Repatha, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi:

- Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony, kod EAN:5909991224363 – [REDACTED],
- Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione, kod EAN: 5909991224370 – [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny na repeatę w aptece z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia (ICD-10 E 78.0 - Czysta hipercholesterolemia) to zwiększone stężenie cholesterolu LDL (z ang. low density lipoproteins; LDL-C) w osoczu. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego za nieprawidłowe u ludzi zdrowych uznaje się stężenie LDL-C ≥ 3 mmol/l (115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego $\geq 5,0$ mmol/l (190 mg/dl).

Można wyróżnić następujące postaci hipercholesterolemii:

1. pierwotna – będąca wynikiem współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych:
 - rodzinna (monogenowa):
 - postać homozygotyczna (nieaktywny receptor LDL) wiąże się z bardzo dużym stężeniem cholesterolu całkowitego (TC) najczęściej 18 – 31 mmol/l (700 – 1200 mg/dl) oraz z rozwojem miażdżycy we wczesnym dzieciństwie. Poziom LDL-C u tych chorych wynosi 600 - 1000 mg/dl (15,5 mmol/l - 25,8 mmol/l);
 - postać heterozygotyczna (połowa cząsteczek receptora LDL jest aktywna), w której stężenie TC wynosi zazwyczaj 5 – 10 mmol/l (200 – 400 mg/dl), a miażdżycy pojawia się w późniejszym wieku (u mężczyzn w 4 lub 5 dekadzie życia, a u kobiet 10 lat później). Stężenie LDL-C w tej populacji 2-krotnie przekracza normę (190-350 mg/dl),
 - wielogenowa – jest uwarunkowana licznymi polimorfizmami genowymi i jednocześnie nieprawidłową dietą (bogatą w nasycone kwasy tłuszczowe i cholesterol), u chorych stężenie LDL-C jest zwykle mniejsze niż w hipercholesterolemii monogenowej i wynosi ≥ 190 mg/dl,
2. wtórna – do głównych przyczyn podwyższonego poziomu LDL-C w osoczu należą: inne choroby (m. in. niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, choroby wątroby z cholestazą), stosowanie określonych leków (np. progestagenów, kortykosteroidów, niektórych β -blokerów), zespół Cushinga oraz jadłowstręt psychiczny.

Hipercholesterolemia rodzinna, z uwagi na przyspieszony rozwój miażdżycy, może powodować wczesne występowanie incydentów sercowo-naczyniowych. Objawy choroby wieńcowej pojawiają się u ponad połowy mężczyzn z hipercholesterolemią heterozygotyczną przed 50 r. ż. i 30% kobiet przed 60 r. ż. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z hipercholesterolemią rodzinną pomiędzy 20 i 39 rokiem życia jest 100-krotnie większa niż w ogólnej populacji.

Epidemiologia

Stężenie LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l występuje u 57,8% dorosłych Polaków. Częstość występowania rodzinnej hipercholesterolemii homozygotycznej to 1/mln osób, rodzinnej hipercholesterolemii heterozygotycznej – 1/500 lub więcej. Szacuje się, że w Polsce hipercholesterolemia heterozygotyczna może dotyczyć ponad 80 tys. osób.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66), obecnie dla wskazań:

- hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH);
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP);

mogą być stosowane następujące substancje, które są finansowane ze środków publicznych w Polsce:

- ezetymib (*ezetimibum*),
- fibraty (*ciprofibratum*, *fenofibratum*),
- statyny (*atorvastatinum*, *fluvastatinum*, *lovastatinum*, *rosuvastatinum*, *simvastatinum*).

We wskazaniu hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP) możliwą do zastosowania technologią alternatywną jest ezetymib.

Należy wskazać, że postępowanie w leczeniu hipercholesterolemii uzależnione jest od ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (ChSN) oraz wyjściowego stężenia LDL-C. Wraz ze zwiększaniem się ryzyka ChSN, stosowanie farmakoterapii jest wskazane przy coraz niższym stężeniu LDL-C. Jednakże w każdym przypadku wymagane jest postępowanie nefarmakologiczne obejmujące zmianę stylu życia.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ewolokumab, substancja czynna produktu leczniczego Repatha, wiąże się wybiórczo z konwertazą białkową subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, PCSK9). W ten sposób uniemożliwia wiązanie się krążącej PCSK9 z receptorem dla lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein receptor, LDLR) na powierzchni hepatocytów. Proces ten zapobiega, rozkładowi LDLR przy udziale PCSK9. Zwiększenie gęstości występowania receptorów LDL wiąże się ze zmniejszeniem stężenia frakcji LDL cholesterolu w surowicy krwi.

Ewolokumab jest wskazany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety:

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

Ewolokumab jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej.

Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem wskazań rejestracyjnych i obejmuje pacjentów z:

- hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH);
- hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP);
- hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do oceny skuteczności klinicznej włączono 8 randomizowanych badań pierwotnych w zależności od wskazania.

- Dla wskazania hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH) włączono badania porównujące:
 - ewolokumab dodany do terapii statynami vs placebo (PLC) plus statyny (RUTHERFORD-1, RUTHERFORD-2);
 - ezetymib (+statyny) vs placebo (+statyny) (ENHANCE) – celem wykonania porównania pośredniego.

Liczba włączonych pacjentów w badaniach wynosiła od 168 do 720, zaś okres obserwacji wynosił od 6 do 12 tygodni. Badania oceniono na 4-5/5 punktów w skali Jadad.

- Dla wskazania hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP) włączono badania porównujące:
 - ewolokumab + statyny vs PLC + statyny (LAPLACE-2, DESCARTES, LAPLACE(TIMI)-1);
 - ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny (LAPLACE-2).

Liczba włączonych pacjentów w badaniach wynosiła od 631 do 1 899, zaś okres obserwacji wynosił od 4 do 12 tygodni. Badania oceniono na 4/5 punktów w skali Jadad.

- Dla wskazania hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP) włączono badania porównujące ewolokumab z ezetymibem (GAUSS-1, GAUSS-2). Liczba włączonych pacjentów w badaniach wynosiła 160 i 307, zaś okres obserwacji wynosił 12 tygodni. Badania oceniono na 3 i 5/5 punktów w skali Jadad.

Dodatkowo do analizy klinicznej włączono:

- dane nieopublikowane - wyniki badań RUTHERFORD-2, LAPLACE-2, GAUSS-2 uzyskane dla specyficznych subpopulacji pacjentów zgodnych z wnioskowanymi wskazaniami, 2 raporty dot. bezpieczeństwa (Semi-annual Safety Update Report oraz Development Safety Update Report - DSUR), a także analizę skuteczności ewolokumabu w zależności od populacji, charakterystyki pacjentów i stosowania statyn;
- badania OSLER-1 i OSLER-2, które były otwartymi badaniami klinicznymi z randomizacją obejmującymi chorych, którzy ukończyli badania II i III fazy dla ewolokumabu; celem badań OSLER była długofalowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii EVO w skojarzeniu z terapią standardową (SOC) vs terapia standardowa. Liczebność populacji w badaniach wynosiła 4 465, zaś okres obserwacji wynosił 48-52 tygodnie. Badania zostały ocenione na 1/5 punktów w skali Jadad.

Do analizy bezpieczeństwa oprócz badań, które zostały uwzględnione w analizie skuteczności dla produktu leczniczego Repatha, włączono również badania MENDEL-1, MENDEL-2 w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią w prewencji pierwotnej oraz YUKAWA w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym . Liczba populacji w badaniach wynosiła od 310 do 614 osób, zaś okres obserwacji wynosił 12 tygodni.

Skuteczność

Porównanie ewolokumab (EVO) vs terapia standardowa/statyny (SOC/STA)

W badaniach OSLER-1 i OSLER-2 porównujących EVO + SOC vs SOC (w 52 tyg. obserwacji) raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść ewolokumabu w zakresie:

- zmniejszenie o 53% ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych łącznie
Występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych – łącznie (RR=0,47 (95% CI: 0,28; 0,77));
- zmniejszenie o 53% ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych - MACE (ang. major adverse cardiovascular events) – złożony punkt końcowy (analiza post hoc): zgon, rozległe zdarzenia wieńcowe, rozległe zdarzenia mózgowo-naczyniowe (RR= 0,47 (95% CI: 0,28; 0,78));
- zmniejszenia o 56% ryzyka wystąpienia rewaskularyzacji wieńcowej (RR=0,44 (95% CI: 0,22; 0,88));
- zmniejszenie o 71% ryzyka występowania zdarzeń mózgowo-naczyniowych – łącznie (RR=0,29 (95% CI: 0,08; 0,98));
- zmniejszenie o 90% ryzyka występowania przemijających napadów niedokrwiennych (RR=0,10 (95% CI: 0,01; 0,86)).

W badaniach OSLER-1 i OSLER-2 brak różnic istotnych statystycznie odnotowano dla następujących punktów końcowych:

- niewydolność serca wymagająca hospitalizacji;
- zgony – łącznie;
- zgony z przyczyny sercowo-naczyniowej lub nieznaney;
- zgony z przyczyny innej niż sercowo-naczyniowa;
- zdarzenia wieńcowe – łącznie;
- zawał mięśnia sercowego;
- hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej;
- udar.

Dla porównania EVO vs STA dokonano zestawienia wyników dla punktu końcowego zgony uzyskanych dla najdłuższych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach pierwotnych włączonych do analizy wnioskodawcy (52 tyg. – DESCARTES, 12 tyg. – pozostałe badania). W żadnym z analizowanych badań nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, jednakże odsetek zgonów był jednostkowo wyższy w grupie EVO (w metaanalizie 4/2651 vs 1/1526), przy czym w badaniu DESCARTES liczebność grupy EVO była niemal dwukrotnie wyższa niż grupy PLC.

Wyniki badań RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 porównujących EVO vs STA (po 12 tyg. terapii) wskazały na istotną statystycznie przewagę EVO dla następujących punktów końcowych:

- Obniżenie stężenia LDL-C [%] przy dawce EVO 420 mg Q4W (WMD=-58,81(95% CI: -64,42; -53,19) - metaanaliza wyników z dwóch badań;
- Obniżenie stężenia LDL-C [mmol/l] przy dawce EVO 420 mg Q4W (WMD=-2.27 (95% CI: -2.48; -2.06) - metaanaliza wyników z dwóch badań;
- Obniżenie stężenia LDL-C [%] przy dawce EVO 140 mg Q2W (WMD= -59,3 (95% CI: -65,32; -53,28) – wyniki badania RUTHERFORD-2);
- Obniżenie stężenia LDL-C [mmol/l] przy dawce EVO 140 mg Q2W (WMD=-2,4 (95% CI: -2,61; -2,19) - wyniki badania RUTHERFORD-2).

Analiza w podgrupie pacjentów w badaniu RUTHERFORD-2, u których poziom LDL-C utrzymuje się ≥ 160 mg/dl pomimo przyjmowanej terapii statynami z lub bez EZE pokazała, że [redacted], bez względu na dawkę oraz terapię współtowarzyszącą.

Wyniki badań LAPLACE-2 i DESCARTES (metaanaliza wyników dwóch badań, po 12 tyg. terapii), w których analizowano skuteczność terapii EVO u pacjentów przyjmujących wszystkie statyny łącznie wskazały na istotną statystycznie przewagę EVO dla następujących punktów końcowych:

- Obniżenie st. LDL-C [%] WMD=-69,32 (95% CI: -77,47; -61,17) dla dawki EVO 140 mg Q2W;
- Obniżenie st. LDL-C [%] WMD=-60,75 (95% CI -66,81; -54,70) dla dawki EVO 420 mg QM.

Wyniki badania LAPLACE-2, które uzyskano dla subpopulacji pacjentów z LDL-C wyjściowym ≥ 160 mg/dl i po zdarzeniu sercowo-naczyniowym, pokazały, że bez względu na dawkę EVO

Porównanie bezpośrednie ewolokumab vs. ezetymib (EZE)

W odniesieniu do klinicznych punktów końcowych w żadnym z badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa EVO vs EZE nie zarejestrowano wystąpienia zgonu w żadnej z badanych grup (liczebność grupy EVO: N=1750; grupy EZE: N=554)

Wyniki badania LAPLACE-2 porównujących EVO vs. EZE (po 12 tyg. terapii) wskazały na istotną statystycznie przewagę EVO dla następujących punktów końcowych:

- Obniżenie st. LDL-C [%] w skojarzeniu z ATO 80 mg (WMD=-47,20 (95% CI: -57,58; -36,82) dla dawki EVO 140 mg Q2W; WMD=-38,90 (95% CI: -48,22; -29,58) dla dawki EVO 420 mg Q4W)
- Obniżenie st. LDL-C [mg/dl] w skojarzeniu z ATO 80 mg (WMD=-49,10 (95% CI: -61,58; -36,62) dla dawki EVO 140 mg Q2W; WMD=-35,30 (-45,12; -25,48) dla dawki EVO 420 mg Q4W)
- Obniżenie st. LDL-C [%] w skojarzeniu ze statynami łącznie (WMD=-45,21 (95% CI: -50,87; -39,56) dla dawki EVO 140 mg Q2W; WMD=-42,42 (95% CI: -48,01; -36,83) dla dawki EVO 420 mg Q4W).

Wyniki badania LAPLACE-2, uzyskane dla podgrupy pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C ≥ 160 mg/dl po zdarzeniach sercowo-naczyniowych,

Wyniki badania GAUSS 1 i GAUSS 2 porównujących EVO vs. EZE (po 12 tyg. terapii) wskazały na istotną statystycznie przewagę EVO dla następujących punktów końcowych:

- Obniżenie st. LDL-C [%] WMD=-37,21 (95% CI: -41,94; -32,48) - metaanaliza wyników z dwóch badań
- Obniżenie st. LDL-C [mg/dl] WMD = -70,18 (95% CI: -80,69; -59,67) - metaanaliza wyników z dwóch badań.

Wyniki badania GAUSS-2, uzyskane po 12 tyg. obserwacji dla subpopulacji chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym z LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn pokazały, że niezależnie od dawki EVO,

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa na podstawie obserwacji długookresowych (54tyg.)

Analiza wyników badań OSLER wykazała, iż istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami na niekorzyść ewolokumabu uzyskano dla zdarzeń niepożądanych:

- raportowanych łącznie;
- prowadzących do przerwania terapii EVO;
- w miejscu wstrzyknięcia;
- zdarzeń neurokognitywnych.

Dla punktu końcowego: kinaza keratynowa $> 5 \times$ GGN, otrzymano wyniki wskazujące na istotnie mniejszą częstość występowania tego punktu końcowego w grupie technologii wnioskowanej względem grupy SOC.

Analiza wyników dla zdarzeń niepożądanych występujących częściej w grupie EVO oraz z częstością $\geq 1\%$ wskazuje na istotnie statystycznie większą częstość występowania następujących punktów końcowych w grupie technologii wnioskowanej: ból stawów, ból głowy, ból kończyn, zmęczenie, nudności, wymioty, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia oraz ból szyi. Należy przy tym mieć na uwadze, że badania OSLER były badaniami niezaślepienymi, a więc pacjenci w grupie kontrolnej (opieka standardowa) nie przyjmowali żadnej terapii w formie iniekcji. Powyższe warunkuje brak zdarzeń niepożądanych obserwowanych w miejscu podania (wstrzyknięcia) w grupie SOC.

Po upływie okresu randomizowanego w badaniach OSLER pacjenci mieli możliwość przyjmowania EVO w niezaślepienym i nierandomizowanym okresie przedłużonym. Wyniki uzyskane dla obserwacji dłuższej niż 1 rok pokazały, że w tym czasie

Analiza bezpieczeństwa na podstawie pozostałych badań (okres obserwacji do 12 tyg.)

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że w grupie EVO+STA w porównaniu z PLC+STA istotnie statystycznie częściej odnotowano występowanie:

- zdarzeń niepożądanych łącznie w badaniu LAPLACE(TIMI)-1 (RR=1,26 (95% CI: 1,01; 1,56));
- zaparc (wynik metaanalizy RR=3,47 (95% CI: 1,15; 10,40)).

Natomiast wyniki badania DESCARTES dla punktów końcowych: złamanie stopy, wskazują na istotnie mniejszą częstość występowania tego punktu w grupie technologii wnioskowanej vs STA (RR=0,10 (95% CI: 0,01; 0,86)). Dla porównania bezpieczeństwa terapii EVO vs EZE istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami, wskazujące na większą częstość występowania zdarzenia w grupie EVO, uzyskano dla punktu końcowego: ból kończyn (wynik metaanalizy, RR=2,41 (95% CI: 1,01; 5,74)). Natomiast dla bólu mięśni stwierdzono istotnie mniejszą częstość występowania tego punktu w ramieniu technologii wnioskowanej (RR=0,49 (95% CI: 0,28; 0,86)).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Z danych Charakterystyki Produktu Leczniczego najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie głównych badań z udziałem pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią podczas stosowania zalecanych dawek były: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (4,8%), infekcje górnych dróg oddechowych (3,2%), ból pleców (3,1%), bóle stawów (2,2%), grypa (2,3%) i nudności (2,1%). Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii był spójny z profilem bezpieczeństwa wykazany w populacji pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią.

Zgodnie z Dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r., produkt leczniczy Repatha objęty jest dodatkowym monitorowaniem bezpieczeństwa, podobnie jak wszystkie leki zawierające nową substancję czynną, dopuszczone do obrotu po wprowadzeniu ww. aktu prawnego.

Ograniczenia analizy klinicznej:

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej.

- Analiza kliniczna nie zawierała badań, których celem była ocena klinicznych punktów końcowych dla wnioskowanych populacji.
- Jednym z kryteriów wykluczenia w badaniach włączonych do analizy skuteczności było występowanie chorób serca lub zdarzeń sercowo-naczyniowych (badanie DESCARTES, LAPLACE-2, LAPLACE(TIMI)-1, GAUSS-1, GAUSS-2). Dwa wnioskowane wskazania obejmują natomiast grupy pacjentów z hipercholesterolemią po zdarzeniach sercowo-naczyniowych (wskazania SP oraz SI+SP). Powyższe ograniczenie wpływa na wiarygodność zewnętrznych uzyskanych wyników.

- Analiza kliniczna nie zawiera opublikowanych badań, które bezpośrednio porównywałyby ewolokumab z ezetimibem w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną.
- Brak jest badań analizujących skuteczność wnioskowanej technologii w populacji pacjentów, odpowiadającej szczegółowo wnioskowanym wskazaniom. Badania obejmowały populację szerszą niż wnioskowana, co utrudnia wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa w populacji docelowej określonej we wniosku refundacyjnym. W badaniu OSLER autorzy wskazują na dużą heterogeniczność chorych, podczas gdy we wniosku refundacyjnym populacje są bardzo precyzyjnie określone. Największe wątpliwości budzą grupy pacjentów, które różnią się znacząco od wnioskowanych tzn. chorzy z badań MENDEL (1 i 2), którzy nie przyjmowali żadnego wspomagającego leczenie hipolipemizującego w badaniu macierzystym i określeni zostali przez autorów badań OSLER jako pacjenci niskiego ryzyka. Ponadto w tychże badaniach zastosowano ograniczenie maksymalnego stężenia LDL-C do < 190 mg/dl, co wskazuje na dodatkową różnicę względem wnioskowanych populacji, dla których przyjęto ograniczenie minimalnego stężenia LDL-C > 160 mg/dl. Analogiczne ograniczenie stanowiło kryterium włączenia do badania GAUSS-2, z tą różnicą, że wartość maksymalnego stężenia LDL-C była różna w zależności od obecności lub nie choroby wieńcowej i czynników ryzyka u pacjentów (kryterium wartości LDL-C od < 100 mg/dl do <190 mg/dl). Ponadto analiza kliniczna nie zawiera badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w populacji pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH), która stanowi subpopulację dla pierwszego wskazania. W związku z powyższym niemożliwe jest wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanej technologii we wskazanej subpopulacji.
- W analizie klinicznej wykorzystano m. in. dane nieopublikowane, ze względu na brak możliwości ich pełnej weryfikacji, wnioskowanie na ich podstawie jest ograniczone.

Na niepewność oszacowań ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej.

- Badanie OSLER zakładało udział pacjentów, u których w badaniach II i III fazy nie wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. W związku z powyższym dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii zostały uzyskane dla kohorty pacjentów, którzy bez komplikacji przyjmowali iniekcje, co może mieć wpływ na wyniki fazy przedłużonej w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych.
- We włączonych do analizy klinicznej badaniach poziom stężenia LDL-C badany był 3 różnymi metodami: obliczeniową (z formuły Friedewalda), metodą złożoną/refleksyjną lub przy pomocy ultrawirowania. W ramach analizy porównywano ze sobą wyniki uzyskane różnymi metodami, co może wpływać na niepewność wnioskowania na podstawie metaanalizy wyników.
- Badanie OSLER zawierało analizę post-hoc złożonego punktu końcowego MACE. W metodyce badań OSLER nie zamieszczono informacji dot. tego, czy analiza ta była zaplanowana wcześniej (pre-planned). Autorzy podają jedynie, że MACE jest złożonym punktem końcowym, który obejmuje wcześniej określone zdarzenia sercowo-naczyniowe.
- Należy wskazać, że dane uzyskane w wyniku metaanalizy badań LAPLACE-2 i DESCARTES, w których analizowano skuteczność terapii EVO u pacjentów przyjmujących wszystkie statyny łącznie charakteryzowały się duże heterogenicznością, co stanowi znaczne ograniczenie wnioskowania o przewadze terapii ewolokumabu nad statynami w obniżaniu poziomu LDL-C.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności ewolokumabu względem: terapii statynami, ezatymibem i braku leczenia przeprowadzono wykorzystując technikę użyteczności kosztów (CUA) oraz efektywności kosztów (CEA). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólna, tj. NFZ i pacjenta. Przyjęto dożywni (75 letni) horyzont czasowy.

W analizie ekonomicznej (AE) wnioskodawcy przedstawiono wyniki następujących scenariuszy analizy podstawowej w których inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności w zależności od wskazania wynosi:

- Hipercholesterolemia rodzinna:
 - ewolokumab + statyny vs. kontynuacja leczenia statynami:
[redacted], bez RSS = 140 453 PLN;
 - ewolokumabu + statyny vs. ezatymib + statyny (porównanie dodatkowe):
[redacted], bez RSS= 215 377 PLN;

- Hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym:
 - ewolokumab + statyny vs. kontynuacja leczenia statynami:
[redacted], bez RSS = 207 597 PLN;
 - ewolokumabu + statyny vs. ezetymib + statyny (porównanie dodatkowe):
[redacted], bez RSS= 355 727 PLN;
- Hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym:
 - ewolokumab vs. brak leczenia:
[redacted], bez RSS= 193 159 PLN;
 - ewolokumabu vs. ezetymib (porównanie dodatkowe):
[redacted], bez RSS= 325 723 PLN;

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie ewolokumabu w miejsce zarówno statyn jak i ezetymibu we wszystkich rozważanych populacjach jest droższe i skuteczniejsze, jednak wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo w każdym z porównywanych scenariuszy.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej określona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- w populacji HeFH: 943,05 zł dla op. z 1 wstrzykiwaczem oraz 1 886,09 zł dla op. z 2 wstrzykiwaczami,
- w populacji SP: 661,77 zł dla op. z 1 wstrzykiwaczem oraz 1 323,54 zł dla op. z 2 wstrzykiwaczami,
- w populacji SI+ SP: 706,57 zł dla op. z 1 wstrzykiwaczem oraz 1 413,14 zł dla op. z 2 wstrzykiwaczami.

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanych cen zbytu netto dla obydwu opakowań.

Ograniczenia:

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej.

- W związku z ograniczeniami analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy przedstawionymi w niniejszej rekomendacji wskazać należy, iż analiza ekonomiczna nie opiera się na klinicznych punktach końcowych, a więc modelowanie na podstawie zmiany poziomu frakcji LDL nie jest właściwe i ogranicza wiarygodność wnioskowania z przedstawionych wyników.
- W modelu ekonomicznym przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Wątpliwości budzi fakt oparcia modelu o badania, w których okres obserwacji trwał 12 tygodni. Ekstrapolowanie wyników z krótkich obserwacji na horyzont czasowy obejmujący w tym wypadku 75 lat obniża wiarygodność analizy. W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy co poparto stwierdzeniem, iż ryzyko sercowo-naczyniowe i wyniki zdrowotne są istotne w całym okresie życia pacjenta. Ponadto wątpliwości może budzić fakt, że całkowity horyzont modelu obejmował 120 lat, jednak zważywszy, iż prawdopodobieństwo przeżycia wykluczyło w praktyce możliwość tak długiego przebywania w modelu, przyjęty horyzont nie wpływa na wyniki z analizy.
- Wprowadzone do modelu koszty uwzględnionych stanów zostały oszacowane na podstawie ocenianych wcześniej przez Agencję analizach dla produktów leczniczych: Lantus, Levremir, Januvia, Invokana. Ponadto wykorzystano koszty wskazane w publikacjach: Grzeszczak 2012 i Szmurło 2011. Przyjęta metodologia utrudnia weryfikację, gdyż nie odwołuje się do kosztów szczegółowych, a jedynie do oszacowań kosztów stanów z innych modeli. Przyjęte koszty skorygowano o współczynnik inflacji, jednak biorąc pod uwagę, iż oszacowania zastosowane

w analizach z lat poprzednich oparte były na komunikatach Prezesa NFZ oraz obwieszczeniach Ministra Zdrowia wydawanych w większości pod koniec roku 2013 oraz na początku roku 2014, przyjmowanie wartości z tego okresu i korygowanie ich, w przypadku kiedy dostępne są zarówno na stronie NFZ jak i MZ aktualne obwieszczenia i komunikaty może potencjalnie skutkować uwzględnieniem nieprawidłowych wartości wyjściowych a tym samym niewłaściwego kosztu całkowitego danego stanu.

- W populacji z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym w przedłożonym modelu przyjęto założenie, iż EVO i EZE są stosowane wyłącznie monoterapii. Powyższe nie jest zgodne z kryteriami włączenia do badania GAUSS-2, które zezwalają na stosowanie statyn w niskich dawkach. W charakterystyce wyjściowej pacjentów w tym badaniu podano, iż terapię obniżającą cholesterol przyjmowało ok. 30% pacjentów w każdej z grup, w tym 17-20% chorych przyjmowało terapię statynami. W związku z powyższym wyniki porównania EVO vs EZE w populacji SI+SP są w rzeczywistości wynikami porównania stosowania tychże leków w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi, w tym statynami w niskich dawkach.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej.

- Dyskusyjna pozostaje kwestia przyjęcia braku zmniejszenia się użyteczności wynikającej z różnicy w drodze podania EVO i komparatorów. EVO podawany jest bowiem jako iniekcja podskórna co 14 dni, natomiast EZE czy statyny są podawane doustnie, codziennie. Zmniejszenie częstotliwości podania leku może pozytywnie wpływać na jakość życia pacjenta oraz na stosowanie się do zaleceń, warto jednak zwrócić uwagę, iż sama droga podania EVO w iniekcji s.c. może obniżyć jakość życia pacjenta.
- W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca dla populacji SI+SP uznał, iż EZE stanowi jedynie komparator dodatkowy, co jest niezgodne z wyborem komparatora w przedłożonej analizie klinicznej, gdzie EZE jest jedyną technologią alternatywną przyjętą ww. populacji.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera randomizowane badania kliniczne, dowodzące wyższości produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) nad obecnie refundowanymi produktami leczniczymi (statyny oraz ezetymib), w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia

wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Oceny wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii ewolokumabem we wnioskowanym wskazaniu dokonano w 5-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjenta. Populację docelową dla poszczególnych wskaźników szacowano na:

- hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH): 17, 34, 67, 135, 169 osób w kolejnych latach analizy;
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym: 272, 577, 1 208, 2 502, 3 208 osób w kolejnych latach analizy;
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP): 31, 65, 133, 275, 354 osób w kolejnych latach analizy.

Populacja FH z perspektywy NFZ

W wariantcie analizy bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w populacji FH spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok.: 0,50 mln PLN, 0,99 mln PLN, 1,99 mln PLN, 3,97 mln PLN i 4,96 mln PLN w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariantcie analizy z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w populacji FH spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok.: [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Populacja SP z perspektywy NFZ

W wariantcie analizy bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w populacji SP spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok.: 8,08 mln PLN, 17,12 mln PLN, 35,83 mln PLN, 74,19 mln PLN i 95,06 mln PLN w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariantcie analizy z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w populacji SP spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok.: 7 [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Populacja SP+SI z perspektywy NFZ

W wariantcie analizy bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w populacji SP+SI spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok.: 0,93 mln PLN, 1,92 mln PLN, 3,97 mln PLN, 8,18 mln PLN i 10,52 mln PLN w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariacie analize z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w populacji SP+SI spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Wyniki analize wpływu na budżet dla poszczególnych populacji z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) są zbieżne z wynikami analize z perspektywy NFZ.

Ograniczenia

Na wiarygodność wyników analize wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej.

- Oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej zostały przeprowadzone z uwzględnieniem arbitralnych założeń, które mogą w pewnym stopniu obniżyć liczbę pacjentów. Powyższe zastrzeżenie znajduje również uzasadnienie w otrzymanych w toku prac opiniach ekspertów klinicznych, w których wskazują oni, iż do leczenia EVO może się kwalifikować około 30 000 pacjentów rocznie. Jednocześnie brak jest opublikowanych danych bezpośrednio przedstawiających liczebność populacji docelowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia preparatem Repatha z uwagi na bardzo precyzyjne kryteria selekcji pacjentów do poszczególnych populacji chorych.
- Należy zwrócić uwagę, że jednoczesne uwzględnienie założenia o stopniowym wysycaniu rynku przez produkty z grupy inhibitorów PCSK-9 i o stopniowym przejmowaniu rynku EZE przez EVO powoduje, iż parametr przejmowania rynku przez EVO jest naliczany dwukrotnie (dla populacji FH i SP). Natomiast w związku z założeniem o jednoczesnej pozytywnej decyzji refundacyjnej dla 2 innych leków z grupy inhibitorów PCSK-9, należy zwrócić uwagę, iż w chwili składania wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu ocenianego leku, na terenie UE nie był dopuszczony inny niż Repatha inhibitor PCSK-9. Kolejny lek z tej grupy został zarejestrowany na terenie UE dnia 23 września 2015 r. (alirokumab, produkt leczniczy Praluent). Natomiast dla trzeciego leku z tej grupy (bococizumabu), zakończono dopiero 2 etap badań klinicznych, zaś badania trzeciej fazy są w toku. W związku z powyższym przyjęcie założenia o jednoczesnym objęciu refundacją wszystkich powyższych trzech leków wydaje się mało wiarygodne.
- Jako uzasadnienie przyjęcia 5-letniego horyzontu czasowego wskazano na przewidywane powolne rozprzestrzenianie się innowacyjnej technologii lekowej. Należy zwrócić uwagę, że wnioskowana technologia lekowa wykorzystuje nowy mechanizm działania, co może przywracać możliwość leczenia pacjentów, u których dotychczas dostępne terapie nie przynosiły pożądanych rezultatów terapeutycznych, lub aktualnie nie ma żadnych dostępnych opcji leczenia (populacja SP+SI). W takich warunkach można założyć, że informacja o nowej terapii rozpowszechni się wśród lekarzy i pacjentów znacznie szybciej. Dodatkowo przyjęty horyzont czasowy przekracza okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (2 lata) co w znaczącym stopniu ogranicza wiarygodność oszacowań analize dla kolejnych lat.
- W analizach przyjęto, iż wysycanie rynku lekami z grupy inhibitorów PCSK-9 w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego będzie wynosiło 10%, 20%, 40%, 80% i 100%. Biorąc pod uwagę, że dla populacji SP+SI aktualnie brak jest jakichkolwiek refundowanych alternatywnych metod leczenia, a w pozostałych populacjach EVO będzie dodawany do terapii STA u wszystkich chorych, przyjęte wysycanie rynku wydaje się zbyt wolne.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono analizę wrażliwości dla arbitralnie przyjętych przez wnioskodawcę wartości parametrów:

- wysycanie rynku lekami z grupy inhibitorów PCSK-9 na poziomie 25%, 50%, 100%, 100% i 100% w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego (wartość w analizie pierwotnej 10%, 20%, 40%, 80%, 100%);
- udział EVO w runku PCSK-9 na poziomie 100% (brak wprowadzenia do refundacji innych leków o tym samym mechanizmie działania, wartość w analizie pierwotnej 33%);
- jednoczesne uwzględnienie obu powyższych wariantów wartości testowanych parametrów.

W przypadku uwzględnienia wskazanego powyżej tempa wysycania rynku lekami z grupy inhibitorów PCSK-9, w trakcie pierwszych 3 lat następuje około dwukrotny wzrost wydatków inkrementalnych w porównaniu do wyników analizy podstawowej wnioskodawcy. W przypadku uwzględnienia przedstawionego powyżej udziału EVO w rynku PCSK-9 następuje około trzykrotny wzrost wydatków inkrementalnych we wszystkich latach horyzontu czasowego, w porównaniu do wyników analizy podstawowej wnioskodawcy. W przypadku uwzględnienia obydwu testowanych wariantów dla wszystkich populacji łącznie koszty inkrementalne zwiększą się o [redacted] pierwszych 3 latach refundacji w wariancie z RSS.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na wprowadzeniu odpowiedników dla:

- adalimumabu (Humira; grupa limitowa 1050.1);
- cetuksymabu (Erbitux; grupa limitowa 1057.0);
- etanerceptu (Enbrel; grupa limitowa 1050.2);
- rytuksymabu (MabThera; grupa limitowa 1035.0);
- trastuzumabu (Herceptin; grupa limitowa 1082.0).

AR przeprowadzono w horyzoncie czasowym tożsamym z tym przyjętym w ramach analizy wpływu na budżet oraz założono, że uwolnione środki będą stałe w kolejnych latach. Roczne koszty refundacji przyjęto zaś na podstawie danych DGL za cały rok 2014.

Wyniki AR wskazały, że zaproponowane rozwiązanie spowoduje uwolnienie w czasie 5 letniego horyzontu kwoty wystarczającej do pokrycia dodatkowych kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego z tytułu refundacji Repatha (418,4 tys. PLN). Niemniej jednak należy zauważyć, iż rozpatrując poszczególne lata osobno w IV oraz V roku wysokość uzyskanych oszczędności będzie znacznie niższa niż obserwowane zwiększenie wydatków płatnika publicznego spowodowane pozytywną decyzją refundacyjną dla EVO.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych (National Institute for Health and Clinical Excellence 2014 i 2008, International Atherosclerosis Society Panel 2014, International FH Foundation 2014, Guyton 2014, . American College of Cardiology/American Heart Association 2013, European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical 2012,).

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej zalecają następujące postępowanie w poszczególnych wnioskowanych wskazaniach:

- FH – terapia statynami w najwyższej tolerowalnej dawce + leczenie współtowarzyszące z użyciem selektywnych inhibitorów wchłaniania cholesterolu (np. ezetymib), leków wiążących kwasy żółciowe (żywice jonowymiennie), roślinnych stanoli i steroli oraz niacyny (kwas nikotynowy), wskazuje się również na stosowanie lomitapidu i mipomersenu w celu dodatkowego obniżenia stężenia LDL-C;
- SP – oprócz terapii współtowarzyszącej mającej na celu wspomaganie działania statyn w obniżaniu poziomu cholesterolu LDL-C (opcje terapeutyczne analogiczne jak we wskazaniu powyżej) rekomenduje się również prewencję wtórną, obejmuje ona zmianę trybu życia polegającą na: stosowaniu kardioprotekcyjnej diety (o niższej zawartości tłuszczów, w tym nasyconych, oraz wzbogacenie diety o tłuszcze nienasycone), regularnym uprawianiu aktywności fizycznej, kontroli wagi oraz spożycia alkoholu, a także zakazie palenia tytoniu;
- SI + SP – statyny w najwyższej tolerowalnej dawce, zmiana grupy statyn lub terapia ezetymibem.

W żadnym z odnalezionych dokumentów nie wskazuje się na inhibitory PCSK-9 (ewolokumab, alirokumab) jako na opcję terapeutyczną leczenia hipercholesterolemii. Jest to związane z faktem, iż wnioskowana technologia została dopuszczona do obrotu 17 lipca 2015 r. co oznacza, że w chwili tworzenia każdego z powyższych wytycznych nie stanowiła ona dostępnej alternatywy terapeutycznej (najnowsze wytyczne pochodzą z 2014 r.) Również alirokumab, drugi z inhibitorów PCSK-9 został dopuszczony do obrotu, jako lek Praluent we wrześniu 2015 r.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ewolokumabu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 7.10.2015. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2483.3.2015.DD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony, Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione w leczeniu hipercholesterolemii po uzyskaniu Stanowisk Rady Przejrzystości nr 166/2015 z dnia 28 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Repatha (ewolokumab), kod EAN 5909991224363, w hipercholesterolemii; nr 167/2015 z dnia 28 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Repatha (ewolokumab), kod EAN 5909991224370, w hipercholesterolemii

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 166/2015 z dnia 28 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Repatha (ewolokumab), kod EAN 5909991224363, w hipercholesterolemii.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 167/2015 z dnia 28 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Repatha (ewolokumab), kod EAN 5909991224370, w hipercholesterolemii.
3. Raport nr AOTMiT-OT-4350-27/2015 „Wniosek o objęcie refundacją leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu: 1. hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH); 2. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP); 3. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP) Analiza weryfikacyjna”.