



Rekomendacja nr 33/2019

z dnia 7 maja 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych ewolokumabu we wskazaniu hipercholesterolemia rodzinna.

Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej w przypadku braku skuteczności statyn zalecają leczenie skojarzone składające się ze statyn oraz innych leków hipolipemizujących, m.in. inhibitorów PCSK9. W tym zakresie wytyczne wymieniają na równi ewolokumab lub alirokumab. Warto zaznaczyć, że alirokumab jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego w tożsamym wskazaniu co wnioskowane i stanowi główny komparator do terapii wnioskowanej.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono jedynie zestawienie wyników badań dla porównań: ewolokumab z placebo i alirokumab z placebo. Wyniki poszczególnych badań wskazują, że zarówno ewolokumab jak i alirokumab przynosi korzyści terapeutyczne w zakresie obniżania poziomu cholesterolu u pacjentów. Niemniej jednak wnioskowanie na podstawie przytoczonych danych jest ograniczone. Brak jest porównania bezpośredniego wnioskowanej technologii z komparatorem. Wnioskodawca nie przeprowadził również porównania pośredniego oraz nie przedstawił metodologicznego uzasadnienia dla odstąpienia od jego przeprowadzenia.

Warto przy tym również wskazać, że w ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego Toth 2017, który zawierał wyniki porównania pośredniego ewolokumabu z alirokumabem (w populacji szerszej niż wnioskowana). Wyniki przeglądu wskazują na istotną statystycznie różnicę w redukcji LDL-C dla porównania ewolokumabu z alirokumabem na korzyść ewolokumabu.

Na podstawie przedstawionych danych wnioskodawca zakłada porównywalną skuteczność ww. terapii, co jest założeniem niepewnym, w świetle braku próby przeprowadzenia porównania pośredniego przez wnioskodawcę oraz wyników przeglądu Toth 2017.



Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia [redacted] od obecnie refundowanego komparatora. Niemniej jednak głównym ograniczeniem analizy jest brak rzeczywistych danych kosztowych dot. alirokumabu.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na [redacted] w przypadku objęcia refundacją preparatu Repatha, jednak realny wpływ na budżet płatnika (od [redacted], w zależności od wariantu analizy) uzależniony jest od podziału udziałów w rynku obu substancji oraz rzeczywistej liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Repatha, ewolokumab, 140 mg, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909991224363, cena zbytu netto: [redacted] PLN;
- Repatha, ewolokumab, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN: 5909991224370: cen zbytu netto: [redacted] PLN

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie dla pacjenta, lek dostępny w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. [redacted]

Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia (ICD-10 E78.0 - czysta hipercholesterolemia) to zwiększone stężenie cholesterolu LDL (cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości, ang. *low density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) w osoczu. Według wytycznych 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).

Osoby z rodzinnymi zaburzeniami lipidowymi (np. hipercholesterolemią rodzinną) należą do grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast osoby z przebyłym zawałem serca, po rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej interwencji wieńcowej, pomostowaniu tętnic wieńcowych) bądź innym zabiegu rewaskularyzacji tętniczej należą do grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Hipercholesterolemia rodzinna (monogenowa) (ang. *familial hypercholesterolemia*, FH) jest dziedziczona jako cecha autosomalna dominująca, wywołana mutacjami w genie kodującym receptor LDL. Jej postać homozygotyczna (HoFH) (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). Natomiast w postaci heterozygotycznej (HeFH) (połowa cząsteczek receptora LDL jest aktywna) 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). Może również wystąpić umiarkowane zwiększenie stężenia trójglicerydów (TG).

Hipercholesterolemia rodzinna może być też efektem defektu apolipoproteiny B100 (liganda dla receptora LDL w cząsteczce LDL), wywołanego mutacją genu apoB, która dziedziczona jest autosomalnie recesywnie. Mutacja ta powoduje zmniejszenie powinowactwa cząsteczek LDL do prawidłowego receptora LDL. Stężenie LDL-C u pacjentów z tą mutacją zbliżone jest do występującego w hipercholesterolemii heterozygotycznej (1,5 – 2-krotne podwyższenie: 160 – 300 mg/dl). Ponadto obserwuje się u nich przedwczesny rozwój miażdżycy.

Stężenie LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l występuje u 57,8% dorosłych Polaków, w tym u 58,3% mężczyzn i 57,3% kobiet. Częstość występowania rodzinnej hipercholesterolemii homozygotycznej to 1/mln osób, rodzinnej hipercholesterolemii heterozygotycznej – 1/500 lub więcej, natomiast rodzinnego defektu apolipoproteiny B 100 – 1/700-1000. Szacuje się, że w Polsce hipercholesterolemia heterogeniczna może dotyczyć ponad 80 tys. osób.

Hipercholesterolemia rodzinna powoduje przyspieszony rozwój miażdżycy oraz 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.

Alternatywna technologia medyczna

W odnalezionych wytycznych jako terapię alternatywną do wnioskowanej wskazuje się alirokumab (w skojarzeniu z terapiami obniżającymi stężenie lipidów (ang. *lipid-lowering therapy*, LLT)).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w terapii pacjentów z heFH refundacją ze środków publicznych objęte są obecnie następujące leki:

- Statyny (STA) (atorwastatyna, rosuwastatyna, simwastatyna oraz lowastatyna) m.in. we wskazaniu: hipercholesterolemia oraz zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular disease*, CVD),
- fibraty (ciprofibrat, fenofibrat) we wskazaniu: ciężka hipercholesterolemia, w przypadku nietolerancji statyn lub w przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia CVD i niewystarczającej kontroli parametrów lipidowych,
- ezetymib (EZE) we wskazaniu: hipercholesterolemia ze stężeniem LDL-C powyżej 130 mg/dl, utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej,
- alirokumab (ALI) w ramach programu lekowego we wskazaniu: heterozygotyczna hipercholesterolemia (> 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network) u pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia LDL-aferezą.

W Polsce ze środków publicznych finansowane są także zabiegi LDL-aferezy, które wykonywane są w ramach leczenia szpitalnego (katalog świadczeń odrębnych, świadczenie Hospitalizacja związana z LDL-aferezą). Zgodnie z danymi NFZ w 2015 roku wykonanych zostało 285 zabiegów LDL-aferezy u 16 pacjentów.

Wnioskodawca jako terapię alternatywną dla wnioskowanej wskazał alirokumab. Wybór ten należy uznać za zasadny.

Należy wskazać, że wnioskodawca w pierwotnych analizach HTA, jako podstawowy komparator wskazał kontynuację dotychczasowego leczenia statynami i ezetymibem (najlepsze leczenie wspomagające). Niemniej jednak ze względu na włączenie na listę leków refundowanych preparatu Praluent (alirokumab), należy uznać wskazane wcześniej komparatory za dodatkowe. W związku z powyższym w niniejszym dokumencie ograniczono się do przedstawienia porównania z alirokumabem.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ewolokumab (EVO) wiąże się wybiórczo z PCSK9. W ten sposób uniemożliwia wiązanie krążącej PCSK9 z receptorem dla lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein receptor, LDLR) na powierzchni hepatocytów, zapobiegając rozkładowi LDLR przy udziale PCSK9. Zwiększenie gęstości występowania receptorów LDL wiąże się ze zmniejszeniem stężenia frakcji LDL cholesterolu w surowicy krwi.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Repatha jest zarejestrowany do stosowania:

- u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety:
 - w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo
 - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.
- w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej.
- u osób dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych) w celu zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka:
 - w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny lub bez innych terapii obniżających poziom lipidów lub,
 - samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych Repatha (ewolokumab) we wskazaniu węższym niż zarejestrowane (zawężenie populacji wynika z zapisów wnioskowanego programu lekowego, m.in. pacjenci z oceną > 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network i spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia LDL-aferezą).

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 analizy klinicznej włączono: EVO vs Placebo – randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w leczeniu chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w porównaniu z placebo (PLC). Okres obserwacji wynosił 12 tygodni. Liczba włączonych pacjentów wynosiła: 168 i 331 osób. Metodyka badań RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznych we wszystkich domenach skali Cochrane.

- ALI vs Placebo – randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie ODYSSEY High FH, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo alirokumabu w leczeniu chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, Okres obserwacji w celu oceny skuteczności wynosił 78 tygodni w badaniu. Liczba włączonych pacjentów wynosiła 107 osób. Zgodnie z oceną wg Cochrane Colaboration badanie w większości domen charakteryzowało się niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego.

Dodatkowo w ramach analizy klinicznej przedstawiono przegląd systematyczny Toth 2017, w którym przeprowadzono pośrednie porównanie EVO vs ALI, u chorych z hipercholesterolemią z niewystarczająco kontrolowanym stężeniem lipidów pomimo leczenia statynami (w dawkach umiarkowanych do wysokich). Do przeglądu włączono 69 badań, do których rekrutowano pacjentów wymagających dalszej redukcji LDL-C pomimo leczenia STA (w dawkach umiarkowanych do wysokich). Spośród analizowanych badań 15 zostało włączonych do metaanalizy sieciowej ze względu zastosowanie ewolokumabu, alirokumabu, ezetymibu i placebo w ramionach leczenia.

Do analizy skuteczności praktycznej włączono badanie obserwacyjne Shah 2017 - dotyczyło skuteczności praktycznej ALI oraz ewolokumabu (EVO), było prowadzone w populacji 72 pacjentów z heFH i/lub CVD. Diagnozę heFH u pacjentów potwierdzano w oparciu o kryteria The Dutch Lipid Clinics Network lub Simon Broome Register, zaś CVD zdefiniowano jako: choroby tętnic szyjnych, udar mózgu lub epizod niedokrwienny w wywiadzie, choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca oraz choroba naczyń obwodowych. Oceniane interwencje stosowano jako leczenie dodane do aktualnie stosowanej terapii LLT, przy czym pacjenci nie stosowali zabiegów LDL-aferezy.

Dodatkowo przedstawiono wyniki badanie FOURIER, które było międzynarodowym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniem klinicznym z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, którego głównym celem było zbadanie wpływu stosowania ewolokumabu na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Do badania włączono 27 561 pacjentów z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego i stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l) przyjmujących statyny.

Skuteczność kliniczna

Zestawienie wyników badań RUTHERFORD-2 i ODYSSEY High FH

Zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych (średnia (SD)/N):

- po 12 tyg. obserwacji
 - STA+EVO: [redacted], PLC: [redacted]
 - STA+EVO [redacted], PLC: [redacted]
 - STA+EZE+EVO: [redacted], PLC: [redacted]
 - STA+EZE+EVO: [redacted], PLC: [redacted]
 - STA \pm LLT+ALI: - 46,9% (26,96)/71, PLC: -6,6% (27,21)/35
 - STA \pm LLT+ALI: - 90,8 mg/dl (56,46)/71, PLC: - 15,5 mg/dl (56,20)/35
- po 24 tyg. obserwacji STA \pm LLT+ALI: - 45,7% (29,49)/71, PLC: -6,6% (28,99)/35

Przegląd systematyczny Toth 2017

Metaanaliza sieciowa przedstawiona w opracowaniu Toth 2017 wykazała istotną różnicę w redukcji LDL-C dla porównania ewolokumabu z alirokumabem na korzyść ewolokumabu (średnia: 13,63% [95%CI: -22,43%; -5,33%]).

Bezpieczeństwo

Porównanie EVO vs. PLC (RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2.)

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ewolokumabu i placebo:

- w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.
- w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie.
- w częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia.
- w częstości występowania potencjalnych zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia i bólu w miejscu wstrzyknięcia.

W żadnej z grup nie raportowano występowania zgonów w czasie trwania badań oraz występowania przeciwciał neutralizujących ani przeciwciał wiążących.

Przegląd systematyczny Toth 2017

Brak jest istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich, związanych z leczeniem lub ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania EVO vs. ALI.

ChPL Repatha

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie głównych badań podczas stosowania zalecanych dawek były: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (7,4%), infekcje górnych dróg oddechowych (4,6%), ból pleców (4,4%), bóle stawów (3,9%), grypa (3,2%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (2,2%).

Komunikaty dot. bezpieczeństwa

Europejska Agencja Leków (EMA)

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Repatha (mogące wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób) to zapalenie nosogardzieli (zapalenie nosa i gardła), zakażenie górnych dróg oddechowych (zakażenie nosa i gardła), ból pleców, ból stawów, grypa i reakcje w miejsce wstrzyknięcia.

Zgodnie z informacjami na stronie EMA zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ewolokumab dotyczą: ogólnych zaburzeń i reakcji w miejscu podania, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia układu nerwowego.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA)

Zgodnie z potencjalnymi sygnałami na temat poważnego ryzyka / nowymi informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa z okresu:

- kwiecień-czerwiec 2017 r. pojawiło się doniesienie o zakażeniach bakteryjnych skóry i tkanki podskórnej dla ewolokumabu – FDA ocenia w związku z tym potrzebę działań regulacyjnych;
- kwiecień-czerwiec 2018 r. pojawiło się doniesienie o obrzęku naczynioruchowym dla ewolokumabu – FDA ocenia w związku z tym potrzebę działań regulacyjnych;
- lipiec-wrzesień 2018 r. pojawiło się doniesienie o chorobach grypopodobnych dla inhibitorów PCSK9, czyli ewolokumabu i alirokumabu – ChPL Praluent (alirokumab) został uzupełniony o tę informację.

WHO Uppsala Monitoring Centre

Najczęstsze zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ewolokumab odnalezione w ww. bazie: ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania, zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.

Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo

Shah 2017

Mediana stężenia LDL-C w grupie pacjentów leczonych ewolokumabem zmniejszyła się po 24 tyg. badania ze 165 do 69 mg/dl ($p < 0,0001$), a w grupie pacjentów przyjmujących alirolumab ze 175 do 57 mg/dl ($p < 0,0001$). Wiązało się to z redukcją 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego obliczaną kalkulatorem National Institute of Health (NIH) o medianę 56% ($p < 0,0001$) w grupie pacjentów leczonych ewolokumabem i o medianę 50% ($p = 0,0001$) w grupie pacjentów otrzymujących alirolumab oraz redukcją 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego obliczaną kalkulatorem American Heart Association (AHA) o medianę 29% ($p < 0,0001$) w grupie pacjentów leczonych ewolokumabem i o medianę 31% ($p = 0,002$) w grupie pacjentów przyjmujących alirolumab. Uzyskano również istotne zmiany stężeń TC i TG względem wartości wyjściowych oraz wzrost stężenia HDL-C w obu grupach pacjentów. Ponadto u 18 (56%) chorych spośród 32 pacjentów leczonych ewolokumabem oraz u 11 (73%) chorych spośród 15 pacjentów leczonych alirolumabem co najmniej raz w ciągu okresu obserwacji osiągnięto docelowe stężenie LDL-C na poziomie < 70 mg/dl – patrz tabele poniżej.

ALI osiągnął liczbowo lepsze wyniki niż EVO we wszystkich punktach końcowych poza jednym - redukcją 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego obliczaną kalkulatorem NIH.

U 10 (31%)/32 pacjentów leczonych ewolokumabem oraz u 7 (47%)/15 pacjentów leczonych alirolumabem w badaniu Shah 2017 występowały zdarzenia niepożądane.

Dodatkowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa

FOURIER

Mediana stężenia LDL-C na początku badania wynosiła 92 mg/dl [IQR: 80; 109]. Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji Sabatine 2017 po 48 tyg. badania FOURIER średnia procentowa redukcja stężenia LDL-C w grupie ewolokumabu w porównaniu z placebo wyniosła 59% [95%CI: 58; 60; $p < 0,001$], średnia bezwzględna redukcji wynosiła 56 mg/dl [95%CI: 55; 57; $p < 0,001$], a mediana stężenia LDL-C 30 mg/dl [IQR: 19; 46]. Redukcja stężenia LDL-C utrzymywała się w czasie trwania badania

Odsetek chorych, u których raportowano wystąpienie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa) był istotnie statystycznie mniejszy w grupie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W lub 420 mg QM w porównaniu do grupy placebo (HR (ang. hazard ratio, ilość hazardów) = 0,85 [0,79; 0,92]).

Stosowanie ewolokumabu wiązało się również z istotnie statystycznie mniejszym odsetkiem pacjentów, u których stwierdzono główny drugorzędowy punkt końcowy (zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar) w porównaniu z placebo (HR=0,80 [0,73; 0,88]).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ewolokumabu i placebo w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych uważanych za związane z leczeniem i prowadzące do przerwania leczenia, reakcji alergicznych, zdarzeń niepożądanych związanych z mięśniami, rabdomiolizy, katarakty, rozpoznanych nowych przypadków cukrzycy, zdarzeń neurokognitywnych, oraz podwyższonego poziomu aminotransferaz > 3 GGN i podwyższonego poziomu kinazy kreatynowej > 5 GGN.

Wyniki badania FOURIER wskazują na większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia w grupie ewolokumabu w porównaniu do grupy placebo (RR (ang. risk ratio, ryzyko względne)=1,35 [95% CI: 1,14; 1,61], RD=0,01 [95% CI: ,002; 0,01], NNH=179 [95% CI: 113; 420]).

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Brak kontrolowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu z alirokumabem w populacji odpowiadającej kryteriom włączenia do programu lekowego. W ramach analizy klinicznej nie przeprowadzono również porównania pośredniego. W nadesłanych materiałach wnioskodawca nie przedstawił wykonalności polegającej na ocenie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego wraz ze szczegółową charakterystyką zidentyfikowanych źródeł klinicznej i statystycznej heterogeniczności/homogeniczności pomiędzy badaniami.
- W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił jedynie zastawienie wyników badań dotyczących porównania ewolokumabu z placebo i alirokumabu z placebo, na podstawie którego przyjął założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie ewolokumabu i alirokumabu. Należy zaznaczyć, że przyjęte na podstawie zestawienia wyników założenie o porównywalnej skuteczności jest niepewne. Tym bardziej przy założeniu stosowania wymienionych leków w dożywotnim horyzoncie czasowym. Najdłuższa mediana okresu obserwacji w badaniach oceniających skuteczność EVO wyniosła 2,2 lata (badanie FOURIER), na podstawie którego wyników założono, że efekt leczenia EVO jest stały w czasie i nie ulega zmniejszeniu. Brak jest aktualnie danych potwierdzających brak różnicowania skuteczności i bezpieczeństwa EVO vs ALI w dłuższym horyzoncie czasowym.
- Należy podkreślić, że we włączonym do analizy klinicznej wnioskodawcy przeglądzie systematycznym Toth 2017, przeprowadzono metaanalizę sieciową badań dotyczących skuteczności EVO i innych terapii stosowanych w leczeniu zaburzeń lipidowych w hiperlipidemii (populacja szersza niż HeFH). Metaanaliza wykazała istotną różnicę w redukcji LDL-C dla porównania ewolokumabu z alirokumabem na korzyść ewolokumabu. Założenie o podobnej skuteczności EVO vs ALI jest w świetle tych dowodów założeniem konserwatywnym, z drugiej strony jednak wyniki przeglądu Toth 2017 zmniejszają wiarygodność założonej przez wnioskodawcę analogicznej skuteczności i bezpieczeństwa leków z grupy PCSK9i wynikającą z tzw. efektu klasy, aczkolwiek był on przeprowadzony w innej populacji .
- Zarówno przegląd systematyczny jak i badania pierwotne dla ewolokumabu nie dotyczyły zawężonej specyficznie do wnioskowanej populacji chorych, tj. dorosłych pacjentów z HeFH ze stężeniem LDL-C >160 mg/dl.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Ograniczenia jakości włączonych do analizy klinicznej badań:
 - Dane z badania RUTHERFORD-2 pochodziły z nieopublikowanych, wewnętrznych danych wnioskodawcy [redacted]. Wnioskodawca nie przedstawił precyzyjnego opisu i oszacowania subpopulacji pacjentów z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl populacji (dane wewnętrzne wnioskodawcy).
 - W badaniu RUTHERFORD-2 ewolokumab stosowano w dawkowaniu zgodnym z ChPL Repatha tj. 140 mg raz na 2 tygodnie lub 420 mg raz na 4 tygodnie, podczas gdy schemat dawkowania programie lekowym określono tylko jako 140 mg raz na 2 tygodnie.
 - Autorzy badań RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 wyliczają wartości procentowe w oparciu o populację ITT (ang. intention to treat, zgodna z zaplanowanym leczeniem), mimo tego, że wyniki podają dla populacji mITT (ang. modified intention to treat). W przypadku badania RUTHERFORD-1 populacja ITT wynosi 168 chorych, a mITT to 167 pacjentów. W RUTHERFORD-2 populacja ITT to 331, a mITT to 329 chorych. Ze względu na niewielką różnicę Agencja przytacza wartości procentowe podane w publikacjach przez autorów, czyli dla populacji ITT.

- W badaniach RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 nie została przedstawiona formalna hipoteza kliniczna, co utrudnia interpretację wyników.
- Według programu lekowego pacjenci powinni być uprzednio leczeni ezetymibem. Warunku tego nie spełnia badanie ODYSSEY HIGH FH, gdzie populacja przyjmująca uprzednio ezetymib w ramieniu interwencji to zaledwie 19% pacjentów.
- W badaniach RUTHERFORD-1, 2 oraz ODYSSEY High FH nie oceniano twardych punktów końcowych. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana stężenia LDL-C, jednakże w badaniu FOURIER przedstawiono korelację z klinicznie istotnymi punktami końcowymi, jak częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych czy śmiertelność.
- 24% chorych w badaniu dotyczącym alirokumabu (ODYSSEY High FH) leczonych było ezetymibem, podczas gdy w badaniu dotyczącym ewolokumabu (RUTHERFORD-2) 62% otrzymywało ezetymib. Jest to niezgodność z zapisami programu lekowego, do którego kryterium włączenia jest nieskuteczne leczenie statynami i EZE.
- Mała liczebność populacji, w której oceniano porównywane punkty końcowe – 106 w badaniu ODYSSEY High FH i 53 [REDACTED].
- Różna długość trwania fazy zaślepionej w badaniach – 12 tyg. w badaniu RUTHERFORD-2 oraz 78 tyg. w badaniu ODYSSEY High FH.
- W badaniu ODYSSEY HIGH FH w 3 ośrodkach raportowano nieprzestrzeganie zasad dobrej praktyki klinicznej (ang. *good clinical practice*, GCP). Nieprawidłowości związane były z brakiem kontroli nad wydawaniem leku, co skutkowało tym, iż prawdopodobnie u kilku pacjentów przydzielonych losowo do leczenia ALI, lek nigdy nie został podany.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 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.

Ocena efektywności kosztowej refundacji leku Repatha została przeprowadzona z wykorzystaniem: analizy minimalizacji kosztów (CMA). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Przyjęto roczny horyzont czasowy. Przeprowadzone porównanie kosztów dotyczy porównania kosztów nabycia leków w horyzoncie rocznym. Pozostałe koszty stanowią zgodnie z założeniami wnioskodawcy koszty nieróżniące.

Średni roczny koszt leczenia jednego chorego ewolokumabem z perspektywy NFZ będzie wynosił [redacted], zaś średni roczny koszt leczenia jednego chorego alirokumabem z perspektywy NFZ będzie wynosił 31 626,21 PLN.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, koszty terapii rocznej ewolokumabem są [redacted] od kosztów terapii rocznej alirokumabem:

- [redacted] na rok w przypadku uwzględnienia ceny ewolokumabu [redacted] – tj. [redacted] niż koszty terapii rocznej alirokumabu;
- [redacted] na rok w przypadku uwzględnienia ceny ewolokumabu [redacted], tj. [redacted] niż koszty terapii rocznej alirokumabu.

W analizie wrażliwości wnioskodawcy przedstawiono wyniki współczynnika kosztów i efektów zdrowotnych uzyskanych w horyzoncie rocznym. Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) i założony tym samym zbliżony efekt zdrowotny porównywanych technologii, w niniejszym dokumencie przedstawiono tylko zestawienie kosztów EVO i ALI.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest założenie dot. porównywalnej skuteczności terapii na podstawie wyników zestawienia wyników badań przedstawionych w analizie klinicznej dla EWO i ALI.

Ponadto na niepewność wyników analizy ma wpływ brak uwzględniania RSS dla głównego komparatora (alirokumab). Aktualnie jednak nie jest możliwe oszacowanie RSS dla produktu Praluent. Zgodnie z pismem otrzymanym od NFZ (syg. DGL.4450.96.2019 z dn. 10 kwietnia 2019 r.) „w chwili obecnej brak jest danych w systemie informatycznym NFZ nt. realizacji programu lekowego B.101”.

We wcześniej ocenianym wniosku refundacyjnym dla leku Praluent (raport OT.4331.7.2017) wnioskodawca w ramach RSS zakładał [redacted]

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. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.);

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.

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowana cena maksymalna, przy której koszt stosowania ewolokumabu nie jest wyższy niż koszt terapii alternatywnej wynosi [redacted] dla opakowania 140 mg 1 wstrzykiwacz i [redacted] dla opakowania 140 mg 2 wstrzykiwacze.

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.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (zbliżona do perspektywy NFZ) w 2 letnim horyzoncie czasowym. W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono jedynie koszty leków.

Liczebność populacji stosującej lek Repatha w wariantcie podstawowym scenariusza nowego analizy wynosi: [redacted] w I roku i [redacted] w II roku.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie finansowania ewolokumabu w analizowanej populacji chorych [redacted]

Analiza wrażliwości wykazała, że [redacted]

- w wariantcie minimalnym (liczba chorych [redacted]) [redacted]
- w wariantcie maksymalnym ((liczba chorych [redacted]) w [redacted]) [redacted]

Ograniczenia

Na niepewność oszacowań w analizie wpływu na budżet ma wpływ:

- Brak jest jednoznacznych opublikowanych danych dotyczących przewidywanej liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem w ramach analizowanego wskazania refundacyjnego.

■ Ograniczeniem analizy jest brak uwzględniania RSS dla głównego komparatora (alirokumabu). Aktualnie jednak nie jest możliwe oszacowanie RSS dla produktu Praluent. Zgodnie z pismem otrzymanym od NFZ (syg. DGL.4450.96.2019 z dn. 10 kwietnia 2019 r.) „w chwili obecnej brak jest danych w systemie informatycznym NFZ nt. realizacji programu lekowego B.101”. [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do programu lekowego

- Zapisy projektu programu lekowego wskazują, że alirokumab ma być stosowany „w skojarzeniu ze statyną stosowaną razem z ezetymibem”, natomiast brak jest takiego zapisu odnośnie ewolokumabu, pomimo tego, że zarejestrowane wskazania są identyczne w przypadku obydwu leków.
- Wątpliwość budzi tytuł programu - jednoznacznie wskazany został kod ICD-10, w ramach którego ma być rozliczane oceniane świadczenie. Niemożliwe jest jednak zidentyfikowanie świadczeń aktualnie finansowanych w kodzie ICD-10 E78.01, ponieważ kod ten nie istnieje w klasyfikacji ICD-10 obowiązującej obecnie w Polsce. Funkcjonowanie programu lekowego, który ma być rozliczany w ramach nieistniejącego w Polsce kodu ICD-10 E78.01 może się wiązać z trudnościami dla NFZ.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wnioskodawca nie przeprowadził analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej

W ramach wyszukiwania odnaleziono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Lipidologiczne/ Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce/ Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTL/KLRwP/ PTK) 2016
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) 2016
- International Atherosclerosis Society (IAS) 2016
- Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (ESC/EAS) 2016
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017
- American Association Of Clinical Endocrinologists (AACE) 2017

W odnalezionych wytycznych podkreślano, że w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej istotna jest modyfikacja stylu życia wraz ze zmianą diety. Ponadto u chorych z FH należy wprowadzić farmakoterapię statynami w wysokich dawkach. W przypadku braku skuteczności statyn (brak osiągnięcia celu terapeutycznego – wystarczającego obniżenia stężenia LDL-C), należy rozważyć zastosowanie leczenia skojarzonego składającego się ze statyn oraz innych leków hipolipemizujących. Najczęściej zalecanym lekiem dołączanym do statyn jest ezetymib (zamiennie żywice jonowymienne, rzadziej fibraty albo kwas nikotynowy) lub inhibitory PCSK9 (ewolokumab lub alirokumab). Stosowanie

inhibitorów PCSK9 z bardzo dużym lub dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i utrzymującym się wysokim stężeniem LDL-C oraz w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych. Inhibitory PCSK9 mogą być również dołączane do leczenia skojarzonego statyny + ezetymib.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono:

- 5 rekomendacji pozytywnych z ograniczeniami
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016,
 - Scottish Medicine Consortium (SMC) 2017,
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2018,
 - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) 2015 i 2018
- 4 rekomendacje negatywne
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2016 i 2018;
 - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015 i 2018.

Większość rekomendacji (także pozytywnych) zwraca uwagę na konieczność poprawy efektywności kosztowej (np. rekomendacja CADTH z 2018 r. warunkuje refundację redukcją ceny o $\geq 90\%$). Rekomendacje pozytywne warunkują refundację ściśle określonym poziomem LDL-C (np. NICE 2016 i SMC 2017: > 190 mg/dl lub > 135 mg/dl w przypadku CVD, CADTH 2017: ≥ 70 mg/dl).

Rekomendacje negatywne dotyczyły braku efektywności kosztowej (NCPE) oraz ograniczeń dot. skuteczności klinicznej (IQWiG).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkty lecznicze Repatha są finansowane w 17 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 2 o PKB zbliżonym do polski (Grecja, Słowacja). We wszystkich krajach w których lek jest refundowany (Austria, Dania, Grecja, Hiszpania, Holandia, Islandia, Norwegia i Szwecja) [redacted]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.02.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.39.17.2018.22.JK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN: 5909991224370; Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909991224363, w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01) na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2019 z dnia 6 maja 2019 roku w sprawie oceny leku Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2019 z dnia 6 maja 2019 roku w sprawie oceny leku Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”
2. Raport nr OT.4331.5.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leków Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego »Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)«”. Data ukończenia: 25.04.2019.