



## Rekomendacja nr 112/2019

z dnia 19 grudnia 2019 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego: "Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej"

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego: "Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej" **pod warunkiem** pogłębienia proponowanego instrumentu oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczałby maksymalne wydatki płatnika.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 1 pierwotne badanie z randomizacją FOURIER, w którym porównywano ewolokumab z placebo, przy czym w obu ramionach badania pacjenci otrzymywali podstawową terapię obniżającą poziom lipidów z wykorzystaniem statyn ± ezetymib.

Zgodnie z wynikami badania FOURIER stosowanie wnioskowanej terapii wiązało się ze statystycznie istotnym niższym ryzykiem wystąpienia punktu końcowego złożonego ze: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV – ang. *cardiovascular*), wystąpienia zawału serca (MI – ang. *myocardial infarction*), hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej. Wykazano również niższe ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego oraz udaru. Nie wykazano natomiast różnic istotnych statystycznie w zakresie wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Należy mieć jednak na uwadze, że wnioskowana populacja nie jest w pełni zgodna z populacją włączoną do badania. Wniosek dotyczy pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych w prewencji wtórej, w populacjach pacjentów spełniających następujące kryteria:



[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analiza wpływu na budżet wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego

[REDAKTOWANE]

Odnalezione rekomendacje refundacyjne pozytywnie odnoszą się do finansowania wnioskowanej interwencji, jednakże zwracają uwagę na wysokie koszty leczenia.

Mając na względzie powyższe Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczałby maksymalne wydatki płatnika.

Dodatkowo podobnie jak Rada Przejrzystości, Prezes Agencji sugeruje rozważenie opracowania jednego programu lekowego, obejmującego wnioskowany lek oraz alirokumab finansowany w hipercholesterolemii rodzinnej.

### **Przedmiot wniosku**

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

- Repatha (evolocumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN: 05909991224370 – proponowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE]
- Repatha (evolocumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz, EAN: 05909991224363 – proponowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

#### Zawał mięśnia sercowego, wielonaczyniowa choroba wieńcowa

Choroba niedokrwienna serca jest szerokim pojęciem, obejmującym wszystkie stany niedokrwienia mięśnia sercowego bez względu na patomechanizm. Choroba wieńcowa obejmuje stany niedokrwienia mięśnia sercowego związane ze zmianami w tętnicach wieńcowych.

Roczna śmiertelność w zróżnicowanej populacji chorych ze stabilną dławicą piersiową wynosi 1,2-3,8%. Rokowanie jest lepsze u chorych z niestabilną dławicą piersiową (śmiertelność 30-dniowa <2%) niż u chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (śmiertelność 30-dniowa: około 5%). Przed wprowadzeniem leczenia fibrynolitycznego śmiertelność szpitalna z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST wynosiła średnio 18%. Obecnie z Europy szacuje się, że częstość zgonów w okresie hospitalizacji z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST wynosi 8,4%, a wśród chorych kwalifikujących się do leczenia reperfuzyjnego – 6%.

#### Udar niedokrwienny

Zgodnie z definicją WHO z 1970 r. udar mózgu to nagłe wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, trwających dłużej niż 24 godziny (o ile wcześniej nie doprowadzą do zgonu) i spowodowanych wyłącznie przyczynami naczyniowymi, związanymi z mózgowym przepływem krwi. Definicje te zmodyfikowano w 2013 r., przyjmując, że udar mózgu należy rozpoznać również w sytuacji, gdy typowe kliniczne objawy udaru trwają krócej niż 24 godz., ale ognisko niedokrwienne udokumentowano jednoznacznie za pomocą badań neuroobrazowych.

Standaryzowany względem wieku współczynnik rozpowszechnienia udaru mózgu u osób >65 r.ż. wynosi 46-73/1 000, w tym 32-61 wśród kobiet i 59-99 wśród mężczyzn (nie ma odpowiednich danych dotyczących tej grupy wiekowej w Polsce). W Polsce standaryzowany względem populacji europejskiej współczynnik zapadalności na pierwszy w życiu udar mózgu wynosi 111/100 000 osób. Średni wiek zachorowania wynosi około 70 lat.

Ryzyko zgonu i niepełnosprawności zależy od postaci udaru. Ryzyko ponownego udaru także zależy od jego postaci i jest największe u chorych z udarami zatorowymi pochodzenia sercowego oraz w przypadkach znacznego zwężenia tętnic szyjnych. W przypadku udaru niedokrwiennego ryzyko ponownego udaru sięga 10-12% w 1. roku i 5-8% w każdym następnym roku po udarze.

#### Choroba tętnic obwodowych

Choroba tętnic obwodowych (PAD - ang. *peripheral artery disease*) stanowi grupę jednostek chorobowych o różnych objawach i przebiegu, ale wspólnym podłożu związanym z rozwojem miażdżycy.

Całkowitą częstość występowania pacjentów z chorobą tętnic obwodowych, opierającą się na obiektywnych badaniach, oceniono w kilku badaniach epidemiologicznych. Wynosi ona 3–10%, wzrastając do 15–20% u osób powyżej 70 roku życia.

W przeglądzie systematycznym 17 badań z udziałem 11 391 pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej o > 50% stwierdzono, że 63% późnych zgonów wiązało się z incydentami sercowymi, a średnia śmiertelność z przyczyn sercowych wyniosła 2,9%/rok. W wielu badaniach wykazano zwiększone ryzyko zgonu oraz śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu) u pacjentów z objawową lub bezobjawową chorobą tętnic kończyn dolnych (LEAD - ang. *lower extremity artery disease*), nawet po uwzględnieniu wpływu konwencjonalnych czynników ryzyka. Wskaźnik kostkowo-ramienny (ABI - ang. *ankle-brachial index*)  $\leq 0,90$  wiąże się z ponad 2-krotnym wzrostem 10-letniej częstości występowania incydentów wieńcowych, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności ogólnej.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23.10.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 88), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- leki z grupy limitowej 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA (atorwastatyna, lowastatyna, rozuwastatyna, symwastatyna) oraz

- leki z grupy limitowej 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego (ezetymib oraz rozuwastatyna+ezetymib).

Na podstawie wytycznych klinicznych oraz leki finansowane we wnioskowanym wskazaniu za komparator należy uznać kontynuację terapii maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem. Wybór ten pokrywa się z tym dokonany przez wnioskodawcę.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Ewolokumab wiąże się wybiórczo z PCSK9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*). 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 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.
- do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej.
- do stosowania 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 zmniejszających stężenie lipidów lub,
  - samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Wnioskowane wskazane zawiera się w powyższych. Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populacja została zawężona do pacjentów spełniających następujące kryteria:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 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.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 1 pierwotne badanie z randomizacją FOURIER, w którym porównywano ewolokumab z placebo, przy czym w obu ramionach badania pacjenci otrzymywali podstawową terapię obniżającą poziom lipidów z wykorzystaniem statyn ± ezetymib. Mediana czasu obserwacji (*follow-up*) - 26 mies. Do badania włączono 27 564 pacjentów. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione zgodnie z Cochrane Collaboration jako niskie dla większości domen (jedynie w przypadku „innych czynników“ ryzyko zostało ocenione jako nieznanne).

Do analizy włączono również jedno badanie obserwacyjne - [REDAKTOWANE], którego celem była ocena praktyki klinicznej w Europie w zakresie preskrypcji ewolokumabu oraz przestrzegania zaleceń przez pacjentów (*compliance*). Do analizy zakwalifikowano 1186 pacjentów, a okres obserwacji wynosił 26 tygodni przed włączeniem terapii EWO (ang. *baseline period*) oraz 30 tygodni po jej włączeniu (ang. *follow-up period*). Jakość badania [REDAKTOWANE] została oceniona w skali NICE na 7/8. Powodem obniżenia oceny był brak informacji o konsekwentnym doborze grupy.

Celem oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardu;
- NNT – ang. *Number Needed to Treat*, oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym;
- RR – ang. *Risk ratio*, ryzyko względne.

#### Skuteczność kliniczna

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej

Zgodnie z wynikami badania FOURIER stosowanie EWO vs PLC wiązało się ze statystycznie istotnym niższym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV – ang. *cardiovascular*), wystąpienia zawału serca (MI – ang. *myocardial infarction*), hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej:

- O 15% w populacji ogólnej – HR=0,85 (95% CI: 0,79; 0,92), a NNT=63 (95% CI: 44; 116);

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

Dla populacji ogólnej badania FOURIER określono również redukcję ryzyka wystąpienia I-rzędowego punktu końcowego w 1. i kolejnym roku leczenia, gdzie w 1. wyniosła 12% (HR=0,88 [95%CI: 0,8; 0,97]), a w kolejnym roku leczenia 19% (HR=0,81 [95%CI: 0,73; 0,89]).

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru

Zgodnie z wynikami badania FOURIER stosowanie EWO vs PLC wiązało się z niższym ryzykiem zgonu z przyczyn CV, wystąpienia MI lub udaru:

- O 20% w populacji ogólnej – HR=0,80 (95% CI: 0,73; 0,88), a NNT=70 (95% CI: 50; 119);

[Redacted text block]

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie ryzyka zgonu z przyczyn CV, wystąpienia MI lub udaru [Redacted]

Dla populacji ogólnej badania FOURIER oraz dla populacji z przynajmniej 1 czynnikiem wysokiego ryzyka określono również redukcję ryzyka w 1. i kolejnym roku leczenia. W populacji ogólnej redukcja ryzyka wyniosła 16% w 1. roku (HR=0,84 [95%CI: 0,74; 0,96]) i 25% w kolejnym roku leczenia (HR=0,75

[95%CI: 0,66; 0,85]), natomiast w populacji z przynajmniej 1 czynnikiem wysokiego ryzyka odpowiednio 19% i 27%.

#### Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania EWO vs PLC w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn: sercowo-naczyniowych, ostrego zawału mięśnia sercowego, udaru, innej przyczyny CV niż MI/udar.

#### Zawał mięśnia sercowego

Zgodnie z wynikami badania FOURIER stosowanie EWO vs PLC wiązało się z niższym ryzykiem wystąpienia zawału serca:

- 27% w populacji ogólnej – HR=0,73 (95% CI: 0,65; 0,82), a NNT=83 (95% CI: 59; 129);

Dla populacji ogólnej badania FOURIER określono również redukcję ryzyka wystąpienia zawału serca w 1. i kolejnym roku leczenia, gdzie w 1. roku wyniosła 20% (HR=0,80 [95%CI: 0,68; 0,94]), a w kolejnym roku leczenia 35% (HR=0,65 [95%CI: 0,55; 0,77]).

#### Udar

Zgodnie z wynikami badania FOURIER stosowanie EWO vs PLC wiązało się z niższym ryzykiem wystąpienia:

- Udaru ogółem:
  - O 21% w populacji ogólnej – HR=0,79 (95% CI: 0,66; 0,95);

- Udaru niedokrwiennego:
  - O 25% w populacji ogólnej – HR=0,75 (95% CI: 0,62; 0,92);

Dla populacji ogólnej badania FOURIER określono również:

- redukcję ryzyka wystąpienia udaru w 1. i kolejnym roku leczenia, jednak istotne statystyczne wyniki zaobserwowano jedynie w kolejnym roku leczenia, gdzie redukcja ryzyka wystąpienia udaru wyniosła 24% (HR=0,76 [95%CI: 0,6; 0,97]).
- ryzyko występowania udaru niedokrwiennego (IS – ang. *ischemic stroke*) prowadzącego/nieprowadzącego do zgonu lub przemijającego ataku niedokrwiennego – zaobserwowane różnice są istotne statystycznie (HR=0,77 [95%CI: 0,65; 0,92]).

#### Rewaskularyzacja wieńcowa

Zgodnie z wynikami badania FOURIER stosowanie EWO vs PLC wiązało się ze statystycznie istotnym niższym ryzykiem konieczności przeprowadzenia:

- rewaskularyzacji wieńcowej ogółem:

- o 22% w populacji ogólnej – HR=0,78 (95% CI: 0,71; 0,86), a NNT=67 (95% CI: 48; 107).
- rewaskularyzacji wieńcowej pilnej:
  - o 27% w populacji ogólnej – HR=0,73 (95% CI: 0,64; 0,83), a NNT=96 (95% CI: 68; 163).
- rewaskularyzacji wieńcowej planowanej:
  - o 17% w populacji ogólnej – HR=0,83 (95% CI: 0,73; 0,95), a NNT=42 (95% CI: 36; 49).

Dla populacji ogólnej badania *FOURIER* określono również redukcję ryzyka przeprowadzenia rewaskularyzacji w 1. i kolejnym roku leczenia. W 1. roku leczenia istotnie statystycznie wyniki odnotowano jedynie w przypadku rewaskularyzacji wieńcowej ogółem (HR=0,96 [95%CI: 0,74; 0,96]), natomiast w kolejnym roku leczenia również dla pilnej i planowej rewaskularyzacji.

#### Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej

Wyniki w zakresie hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej dostępne były jedynie dla populacji ogólnej badania – nie zaobserwowano jednak występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania. Dla populacji ogólnej badania *FOURIER* określono również redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu UA w 1. i kolejnym roku leczenia, wyniki nie były jednak istotne statystycznie.

#### Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD - ang. *cardio-vascular disease*)

#### CTTC (ang. *The Cholesterol Treatment Trialists Collaboration*)

Wyniki w zakresie wystąpienia złożonego punktu końcowego CTTC, składającego się z nagłego zgonu wieńcowego, wystąpienia niezakończonego zgonem MI, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej, dostępne były jedynie dla populacji ogólnej badania, gdzie istotnie statystycznie niższe o 17% ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego na korzyść ramienia EWO vs PLC – HR=0,83 (95%CI: 0,77; 0,90), a NNT=57 (95% CI: 41; 97).

Dla populacji ogólnej badania *FOURIER* określono również redukcję ryzyka w zakresie CTTC w 1. i kolejnym roku leczenia. Różnice pomiędzy ramionami badania były istotne statystycznie zarówno w 1., jak i kolejnym roku (HR=0,87 [95%CI: 0,87; 0,97] oraz HR=0,78 [95%CI: 0,71; 0,86]).

#### Poważne zdarzenia niepożądane dotyczące kończyn (MALE – ang. *major adverse limb events*)

W ramach badania *FOURIER* analizowano poważne zdarzenia niepożądane dotyczące kończyn (MALE) - złożony punkt końcowy, w skład którego wchodzi punkty końcowe tj. ostre niedokrwienie kończyn (ang. *acute limb ischemia*, ALI), poważne amputacje (poniżej lub powyżej kolana) oraz pilna rewaskularyzacja.

Zgodnie z wynikami badania *FOURIER* stosowanie EWO vs PLC wiązało się ze statystycznie istotnym niższym ryzykiem:

- wystąpienia MALE:
  - o 42% w populacji ogólnej – HR=0,58 (95% CI: 0,38; 0,88);
- wystąpienia ALI lub poważnej amputacji:
  - o 48% w populacji ogólnej – HR=0,52 (95% CI: 0,31; 0,89);
- wystąpienia ALI:



- o 45% w populacji ogólnej – HR=0,55 (95% CI: 0,31; 0,97).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania:

- ALI lub poważnej amputacji:

- ALI:

- poważnej amputacji:

- o W populacji ogólnej,

- Rewaskularyzacji obwodowej kończyn – pilna:

- o W populacji ogólnej,

#### Rewaskularyzacja obwodowa

W przypadku konieczności przeprowadzania rewaskularyzacji obwodowej

#### Zgon z przyczyn CV, wystąpienie MI, udaru, MALE

Zgodnie z wynikami badania FOURIER stosowanie EWO vs PLC wiązało się ze statystycznie istotnym niższym ryzykiem wystąpienia zgonu z przyczyn CV, wystąpienia MI, udaru, MALE:

- o 21% w populacji ogólnej – HR=0,79 (95% CI: 0,72; 0,87);

#### Zgon z jakiegokolwiek przyczyny

Występowanie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny analizowano w populacji ogólnej badania FOURIER, populacji pacjentów

#### Zmiana poziomu LDL-C

W grupie pacjentów przyjmujących ewolokumab, po 48-tygodniowym okresie obserwacji, stężenie LDL-C było średnio o 59-61% niższe niż u pacjentów z grupy kontrolnej. Mediana absolutnej redukcji stężenia LDL-C w ramieniu EWO w porównaniu do ramienia PLC wyniosła 56-58 mg/dl. Zaobserwowane różnice są istotne statystycznie.

Stężenie LDL-C w ramieniu EWO zostało zmniejszone i utrzymywało się na zbliżonym poziomie przez cały okres trwania badania.

W populacji ogólnej badania FOURIER, po 48-tygodniowym okresie obserwacji, 87% pacjentów z ramienia EWO i 18% pacjentów z ramienia PLC osiągnęło poziom LDL-C  $\leq 70$  mg/dl, 67% pacjentów z ramienia EWO i 0,5% pacjentów z ramienia PLC osiągnęło poziom LDL-C  $\leq 40$  mg/dl, a poziom LDL-C  $\leq 25$  mg/dl osiągnęło 42% pacjentów z ramienia EWO i  $< 0,1\%$  pacjentów z ramienia PLC. Wskazane różnice są istotne statystycznie.

#### *Bezpieczeństwo*

Profil bezpieczeństwa w badaniu FOURIER analizowany był jedynie w populacji ogólnej badania

Wyniki przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa EWO do PLC dodanych do standardowej terapii hipolipemizującej. Zastosowanie EWO wiąże się natomiast z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia zaćmy oraz parametrów laboratoryjnych dotyczących poziomu kinazy kreatynowej,

Występowanie istotnych statystycznie różnic na niekorzyść EWO odnotowano jedynie w przypadku reakcji występujących w miejscu wstrzyknięcia (RR=1,35 [95%CI: 1,14; 1,61]) w populacji ogólnej badania.

#### *Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo*

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

W ramach przeszukiwania strony internetowej Amerykańskiej Agencji Leków, wnioskodawca odnalazł 3 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa zastosowania produktu leczniczego Repatha. Komunikaty pochodzą z Systemu Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*, FAERS):

- choroby grypopodobne (FAERS: 07-09.2018)

Ulotka produktu leczniczego Repatha została uzupełniona o dane w zakresie zdarzeń niepożądanych uzyskane po dopuszczeniu leku do obrotu. W wymienionych zdarzeniach znajdują się choroby grypopodobne, zaznaczono jednak, że z racji dobrowolnego raportowania przez pacjentów zdarzeń niepożądanych oraz nieznaną wielkość populacji przyjmującej lek, nie jest możliwe szczegółowe oszacowanie ryzyka wystąpienia wspomnianego zdarzenia bądź określić związek między przyjmowaniem leku a pojawianiem się chorób grypopodobnych.

- obrzęk naczynioruchowy (ang. *angioedema*) (FAERS: 04-06.2018) - FDA jest w trakcie oceny konieczności działań regulacyjnych;
- infekcje bakteryjne skóry i tkanki podskórnej (FAERS: 04-06.2017) - FDA jest w trakcie oceny konieczności działań regulacyjnych.

Na stronie internetowej WHO Uppsala Monitoring Centre ([www.vigiaccess.org](http://www.vigiaccess.org)), wnioskodawca odnalazł bazę zawierającą zgłoszenia podejrzewanych działań niepożądanych u pacjentów stosujących ewolokumab. Najczęściej występujące zdarzenia dotyczyły: ogólnych zaburzeń i reakcji w miejscu podania, zranień, zatruc i powikłań związanych z procedurami i zaburzeń oddechowych, klatki piersiowej i śródpiersia. W sumie zgłoszono 74 488 zdarzeń.

#### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Do badania FOURIER kwalifikowani byli pacjenci z wyjściowym poziomem LDL-C wynoszącym  $\geq 70$  mg/dl, podczas gdy przedmiotem wniosku jest populacja pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C [redacted]
- Dane dla wszystkich [redacted] badania FOURIER dostępne były jedynie dla I-rzędowego i kluczowego II-rzędowego punktu końcowego.
- Brak oceny jakości życia w badaniu FOURIER.
- Kryterium wiekowe w programie lekowym (PL) to co najmniej 18 r.ż., do badania FOURIER włączano pacjentów w wieku  $>40$  do  $\leq 85$  lat, przy czym średni wiek wyniósł 62,5 lat.
- Badanie FOURIER było pierwotnie zaplanowane jako 5-letnie, jednak ostatecznie mediana okresu follow-up wyniosła 26 miesięcy.
- Obserwacja w badaniu FOURIER była stosunkowo krótka, co może mieć kluczowy wpływ na możliwość uzyskania wyników istotnych statystycznie w ramach zgonu z przyczyn CV.
- Część wyników pochodzi [redacted]

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS), wnioskodawca zobowiązuje się:

- [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 147 024 zł (3 x 49 008 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.

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów użyteczności (CUA) oraz analizę kosztów efektywności (CEA). Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (modelowanie przebiegu leczenia przeprowadzono [redacted] z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ+pacjent) testowanej w ramach analizy wrażliwości, w dożywotnim horyzoncie czasowym, w której porównano ewolokumab (EWO) w skojarzeniu ze statynami w maksymalnych dawkach (MTD STA) i ezetymibem (EZE) porównano z kontynuacją terapii statynami i ezetymibem.

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne różniące porównywane technologie:

- koszty leków (ewolokumab, statyn i ezetymibu) i ich podania;
- koszt diagnostyki przy kwalifikacji do leczenia ewolokumabem;
- koszty monitorowania terapii;
- koszty związane z [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ewolokumabu w skojarzeniu ze statynami i ezetymibem w miejsce terapii statynami w skojarzeniu z ezetymibem jest [redacted].  
Oszacowany dla porównania EWO + MTD STA + EZE vs. MTD STA + EZE:

- dla populacji 1. [redacted]
  - bez uwzględnienia RSS:
    - inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR) wyniósł [redacted]
    - inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) wyniósł [redacted]
  - z uwzględnieniem RSS:
    - ICUR wyniósł [redacted]
    - ICER wyniósł [redacted]

- dla populacji 2. [redacted]  
[redacted]:
  - Bez uwzględnienia RSS:
    - ICUR wyniósł [redacted]
    - ICER wyniósł [redacted]
  - z uwzględnieniem RSS:
    - ICUR wyniósł [redacted]
    - ICER wyniósł [redacted]

W przyjętym horyzoncie czasowym, wartość ceny zbytu netto dla opakowania EWO, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania EWO w skojarzeniu ze MTD STA + EZE zamiast komparatora jest równy progowi opłacalności, wynosi:

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują na [redacted]  
[redacted]

Zgodnie z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości w żadnym z uwzględnionych scenariuszy nawet przy uwzględnieniu RSS nie dochodzi do zmiany wnioskowania opłacalności technologii ocenianej względem komparatora w porównaniu ze scenariuszem podstawowym.

Najwyższy wzrost wartości ICUR [redacted]  
[redacted]

Natomiast najwyższy spadek wartości [redacted]  
[redacted]

#### Ograniczenia

Tak jak w przypadku analizy klinicznej, kluczowym ograniczeniem jest brak opublikowanych wyników badań odpowiadających bezpośrednio wnioskowanej populacji. Analizę oparto na wynikach dla populacji ogólnej [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 2019 r., poz. 784 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.*

Z uwagi na fakt, że do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie kliniczne FOURIER, w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (EWO) w skojarzeniu z MTD STA i EZE nad komparatorem (MTD STA + EZE), nie zachodzą okoliczności art. 13 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.*

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie zmian w wydatkach płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach nowego programu lekowego produktu leczniczego Repatha u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych w prewencji wtórej, w populacjach pacjentów spełniających następujące kryteria:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Oszacowania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ+pacjent) w 2 - letnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów stosujących wnioskowaną interwencję wynosić będzie:

[Redacted text block]

W analizie wpływu na budżet uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj.:

- koszty leków (ewolokumab, statyn i ezetymibu) i ich podania;
- koszt diagnostyki przy kwalifikacji do leczenia ewolokumabem;

- koszty monitorowania terapii;
- koszty związane z [REDAKTOWANE]

Zgodnie z powyższymi założeniami finansowanie wnioskowanej interwencji wiązać się będzie ze zwiększeniem wydatków płatnika o:

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

#### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- W analizie wpływu na budżet założono, że ewolokumab przejmie analizowany rynek [REDAKTOWANE]. Nie ma jednak pewności czy wartości te będą odpowiadać rzeczywistości płatnika.

[REDAKTOWANE]

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]. Mając na względzie, iż nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania EWO vs PLC w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn: sercowo-naczyniowych, ostrego zawału mięśnia sercowego, udaru, innej przyczyny CV niż MI/udar za zasadne uważa się obniżenie kosztów wnioskowanej interwencji.

Dodatkowo możliwe, że wnioskowana populacja będzie większa niż przedstawiona w ramach analizy wpływu na budżet. Można więc rozważyć wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczałby maksymalne wydatki płatnika.

#### Uwagi do programu lekowego

Brak uwag

#### 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.*

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet związanych z refundacją leku Repatha (ewolokumab).

Wnioskodawca zaproponował rozwiązania w analizie racjonalizacyjnej, które miałyby uwolnić środki w budżecie na refundację produktu leczniczego Repatha:

- obniżenie limitu finansowania spowodowane wejściem pierwszych odpowiedników lub upływem okresu wyłączności rynkowej w grupach limitowych
- obniżenie realnych cen leków refundowanych w lecznictwie zamkniętym o przy wydawaniu kolejnej decyzji administracyjnej.

Wprowadzenie przedstawionych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ związane z refundacją ewolokumabu we wnioskowanym wskazaniu (wskazane w analizie racjonalizacyjnej oszczędności są wyższe niż szacowane w analizie podstawowej analizy wpływu na budżet dodatkowe wydatki płatnika publicznego).

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

Odnaleziono 13 wytycznych klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne Sekcja Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej (PTK SFSN) 2018
- Polskie Towarzystwo Lipidologiczne/Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce/Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTL/KLRwP/PTK) 2016
- PTK 2016
- American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC), American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (AACVPR), American Association of Physician Assistants (AAPA), Association of Black Cardiologists (ABC), American College of Preventive Medicine (ACPM), American Diabetes Association (ADA), American Geriatrics Society (AGS), American Pharmacists Association (APhA), American Society for Preventive Cardiology (ASPC), National Lipid Association (NLA), and Preventive Cardiovascular Nurses Association (PCNA) 2018;
- American Heart Association /American Stroke Association (AHA/ASA) 2018;
- American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology (AAACE/ACE) 2017;
- National lipid association (NLA) 2017 i 2015;
- European Society of Cardiology (ESC) 2016
- European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) 2016
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016
- Canadian Cardiovascular Society (CCS) 2016
- ACC 2016

Wszystkie z powyższych wytycznych zalecają stosowanie inhibitorów PCSK9, w tym ewolokumabu, we wnioskowanym wskazaniu.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne odnoszące się do wnioskowanej technologii:

- 2 rekomendacje pozytywne:
  - Haute Autorité de Santé (HAS) 2018;
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2018;



- 1 dokument z odroczeniem rekomendacji:
  - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2019.

W przypadku jednej rekomendacji pozytywnej (HAS) nie podano uzasadnienia, a w drugiej (CADTH) przytoczono wyniki badania FOURIER. W rekomendacji PBAC, w której odroczone decyzję o wydaniu rekomendacji, wskazano, że choć istnieje korzyść kliniczna związana z zastosowaniem ewolokumabu w populacji pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, to nie mniej jednak wynik analizy kosztów-efektywności jest nieakceptowalny i wymagane jest obniżenie ceny produktu leczniczego Repatha. Dodatkowo odnaleziono jeden dokument Scottish Medicines Consortium (SMC) 2018, gdzie wskazano, że ze względu na brak wniosku podmiotu odpowiedzialnego o objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha w ocenianym wskazaniu, SMC nie może wydać decyzji o pozytywnej rekomendacji dla tego produktu leczniczego.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Repatha jest finansowana w:

- opakowanie zawierające 1 wstrzykiwacz – [REDACTED]
- opakowanie zawierające 2 wstrzykiwacze – [REDACTED]

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.10.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.643.2019.14.JKB, PLR.4600.644.2019.15.JKB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego: "Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej", 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 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku w sprawie oceny leku Repatha (evolocumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej”

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku w sprawie oceny leku Repatha (evolocumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej”
2. Raport nr OT.4331.57.2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Repatha (evolokumab) w ramach programu lekowego: "Leczenie pacjentów [REDACTED]". Analiza weryfikacyjna