



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Repatha (evolocumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN: 05909991224370,*
- *Repatha (evolocumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz, EAN: 05909991224363,*

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej”.

Jednocześnie Rada uznaje za zasadne opracowanie jednego programu lekowego „Leczenie pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną i/lub bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej”, obejmującego oba dostępne w Polsce inhibitory PCSK9.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) został dopuszczony do obrotu przez EMA w dniu 17.07.2015 roku do leczenia skojarzonego z innymi lekami hipolipemizującymi, u chorych z rodzinną hipercholesterolemią w postaci homozygotycznej (od 12. r.ż), u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią, nietolerujących statyn i z przeciwwskazaniami do ich stosowania, lub u których nie osiągnięto docelowych stężeń cholesterolu, oraz u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycy, obciążonych bardzo dużym ryzykiem, u których nie uzyskano docelowych stężeń cholesterolu, stosując inne tolerowane przez chorego leki. AOTMiT dwukrotnie zajmowała stanowisko w sprawie leku Repatha. W Stanowiskach nr 166/2015 i 167/2015 z dnia 28 grudnia 2015 Rada Przejrzystości uznała za przedwczesne objęcie refundacją leku Repatha (ewolokumab), zwracając uwagę na fakt, że na liście leków



refundowanych (z 26 października 2018 r.) znajduje się alirokumab, którego refundację w dniu 17 stycznia 2018 roku rekomendował Prezes Agencji, w ramach programu lekowego: „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”, a proponowany program lekowy dla ewolokumabu jest taki sam jak program dla alirokumabu. Decyzja Prezesa Agencji nr 33/2019 z 07.05.2019 wskazywała, że biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, zasadne jest finansowanie ze środków publicznych ewolokumabu we wskazaniu hipercholesterolemia rodzinna.

Obecnie Wnioskodawca planuje rozszerzenie wskazań dostosowania ewolokumabu, stosowanego w skojarzeniu z maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn i ezetymibem, u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowym w prewencji wtórnej, tj:



Obecne wnioskowane wskazanie zostało zawężone w porównaniu ze wskazaniami rejestracyjnymi produktu Repatha, co uzasadniono zapewnieniem dostępności leku dla pacjentów o najwyższym ryzyku incydentów sercowo-naczyniowych, u których spodziewane korzyści oceniono jako największe w oparciu o dostępne dane.

Dowody naukowe

Hipercholesterolemia jest kluczowym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych na podłożu miażdżycy i nawrotów incydentów tej choroby, w tym zawału serca i udaru mózgu. Polska nadal jest państwem o dużej zapadalności i umieralności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Zalecane obecnie statyny w monoterapii lub w razie niewystarczającej redukcji cholesterolu LDL w połączeniu z ezetymibem nie zapewniają osiągnięcia aktualnie rekomendowanych celów terapii hipercholesterolemii. Ewolokumab (przeciwciało monoklonalne) jest jednym z inhibitorów wiązania PCSK9 z receptorem dla LDL na powierzchni hepatocytów, co prowadzi do zwiększenia gęstości receptorów LDL i w konsekwencji zmniejsza o ok. 60% stężenie cholesterolu frakcji LDL we krwi. Dotychczas opublikowano wyniki 3 wieloośrodkowych badań klinicznych z randomizacją wykazujących, że stosowanie inhibitorów PCSK9 redukuje ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych (CV), co koreluje z obniżeniem stężenia cholesterolu LDL. W kluczowym badaniu z randomizacją (FOURIER),

przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, u chorych (n=27546) obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, w wieku między 40 a 85 lat, z cholesterolem LDL >70 mg/dl porównywano ewolokumab z placebo, przy jednoczesnym stosowaniu w obu ramionach badania atorwastatyny w dawce minimalnej 40 mg dziennie lub jej odpowiednika ± ezetymib. W badaniu udokumentowano redukcję głównego punktu końcowego, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV), zawału serca, udaru, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy lub rewaskularyzacji wieńcowej o 15%, bez wpływu na śmiertelność całkowitą lub z przyczyn CV, w czasie obserwacji o medianie 2,2 roku. Duże badanie kohortowe obejmujące 1186 chorych leczonych ewolokumabem w 138 ośrodkach z 10 europejskich państw [redacted] wykazało w czasie obserwacji o medianie 12 miesięcy, że ewolokumab jest lekiem skutecznym i bezpiecznym.

Jako komparator wnioskodawca wskazał kontynuację terapii maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem, co jest postępowaniem obecnie zalecanym i stosowanym w Polsce. Nie opublikowano odtąd badań z randomizacją porównujących ewolokumab z innymi inhibitorami PCSK9 we wnioskowanym wskazaniu.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono wyników badań przeprowadzonych na populacji spełniającej podane we wniosku kryteria włączenia, ale Wnioskodawca przedstawił nieopublikowane wyniki dla zbliżonej małej subpopulacji uczestniczącej w badaniu FOURIER, potwierdzające podobne korzyści ze stosowania leku. W tych dodatkowych analizach Wnioskodawcy wykazano, że największą redukcję ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (o 33%) obserwuje się u pacjentów z PAD bez przebytego zawału serca lub udaru, leczonych dodatkowo ewolokumabem. Analogiczna redukcja u chorych z przebyłym udarem (bez zawału serca lub PAD) wynosiła 30%, w porównaniu z placebo. [redacted]

W najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczących postępowania w dyslipidemii z 2019 roku (Mach F, Baigent C, Catapano AL. i wsp.) zawarto silne zalecenie (klasy IA), aby w prewencji wtórnej u chorych z dużym ryzykiem CV, u których nie osiąga się celu terapeutycznego stężenia cholesterolu LDL na maksymalnej tolerowanej dawce statyn i ezetymibu, dołączyć inhibitor PCSK9. W tych samych wytycznych silne zalecenie (klasa IC) wspiera takie same postępowanie u chorych z rodzinną hipercholesterolemią i bardzo dużym ryzykiem CV wynikającym z choroby naczyń na tle miażdżycy lub obecności dodatkowego czynnika ryzyka jej

wystąpienia. Podobne zalecenia wydały inne towarzystwa w tym amerykańskie (ACC/AHA).

Działanie niepożądane leku Repatha w dotychczasowej obserwacji są niewielkie i obejmują głównie reakcje łagodne w miejscu wkłucia (u ok 2% leczonych) oraz objawy grypopodobne.

Konieczny jest dalszy nadzór nad leczonymi pacjentami pod kątem działań pojawiających się w długiej obserwacji. Proponowany program lekowy nie budzi zastrzeżeń.

Problem ekonomiczny

Przedstawiona analiza ekonomiczna wskazała, że stosowanie ewolokumabu jest niż dotychczas stosowane terapie w analizowanych wskazaniach. Proponowana cena zbytu netto produktu Repatha jest wysoka. Od 01.11.2019 Repatha jest refundowana w hipercholesterolemii rodzinnej (program B.101). W ramach instrumentu dzielenia ryzyka, wnioskodawca zaproponował . Rada uznaje zaproponowany schemat dzielenia ryzyka za niewystarczający. Koszty programu lekowego w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego RSS są wysokie.

Z danych wnioskodawcy wynika, że obecnie produkt leczniczy Repatha jest refundowany w

Główne argumenty decyzji

Wyniki badań klinicznych przemawiają za objęciem refundacją ewolokumabu w grupie chorych najwyższego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, nie ma jednak uzasadnienia, aby dostępne w Polsce inhibitory PCSK9 stosowane były w kilku odrębnych programach lekowych.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 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.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.57.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego: «Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej»”. Data ukończenia: 05.12.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Amgen Sp. z o.o..

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Amgen Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Amgen Sp. z o.o..