



Opinia nr 38/2020

z dnia 24 kwietnia 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu hipercholesterolemia rodzinna (ICD-10 E78.01) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu hipercholesterolemia rodzinna (ICD-10 E78.01) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu hipercholesterolemia rodzinna (ICD-10 E78.01) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

W ramach świadczeń gwarantowanych jest dostępny program lekowy B.101 „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”, który zapewnia dostęp m.in. do ewolokumabu. Zdefiniowane w programie kryteria włączenia są zgodne z polskimi wytycznymi klinicznymi. Nie odnaleziono dowodów naukowych, które uzasadniałyby rozszerzenie populacji docelowej programu lekowego o osoby, których stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) jest niższe niż wskazane w jego kryteriach kwalifikacji, tj. <160 mg/dl (<4,1 mmol/l).

Należy także wskazać, że leczenie zaburzeń lipidowych o podłożu genetycznym jest procesem długotrwałym, który znacznie wykracza poza horyzont czasowy przewidziany w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Wobec powyższego zastosowanie terapii we wnioskowanej populacji w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowej nie jest uzasadnione.



Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu hipercholesterolemia rodzinna (ICD-10 E78.01) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące pacjenta: „*stan po kilkukrotnym leczeniu operacyjnym oraz leczeniu rozuwastyną (maksymalna tolerowana dawka) + ezetymib (40mg + 10mg)*”. Pismem z dnia 3.04.2020 r. (znak PLD.4530.620.2020.3.AK) Minister Zdrowia poinformował, iż „*pacjent nie jest kandydatem do włączenia leczenia ewolokumabem finansowanym ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10: E78.01)” ze względu na niespełnienie kryterium kwalifikacji do leczenia aferezą na podstawie stężenia cholesterolu LDL – pomimo dotychczasowego intensywnego leczenia stężenia LDL utrzymywały się w przedziale 100 – 157 mg/dl. Ponadto pacjent znajduje się w grupie bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (nasiloną miażdżycą w tętnicach wieńcowych, przebyty w 28 roku życia zawał serca*”.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Hipercholesterolemia (ICD-10: E78.0 – hipercholesterolemia; E78.01 - hipercholesterolemia rodzinna) to zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) w osoczu. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego za stężenie nieprawidłowe u ludzi zdrowych uznaje się LDL-C na poziomie 115 mg/dl (≥ 3 mmol/l) i cholesterolu całkowitego – TC 190 mg/dl ($\geq 5,0$ mmol/l). Zgodnie z szacowaniami Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) w 2008 r. ok. 39% osób powyżej 25 roku życia (37% kobiet i 40% mężczyzn) miało podwyższony poziom cholesterolu (definiowany jako stężenie cholesterolu całkowitego we krwi >190 mg/dl lub $>5,0$ mmol/l). Największe rozpowszechnienie problemu zauważono w krajach wysoko rozwiniętych, gdzie wynosiło ono 59% czyli ponad dwukrotnie więcej niż w krajach najmniej rozwiniętych.

Hipercholesterolemia rodzinna to choroba dziedziczona autosomalnie dominująco. Wywołana jest mutacjami w genie kodującym receptor LDL.

W postaci homozygotycznej receptor LDL jest całkowicie nieaktywny, co skutkuje stężeniem:

- cholesterolu całkowitego (TC) na poziomie 700-1200 mg/dl (18,4-31,6 mmol/l),
- cholesterolu LDL (LDL-C) na poziomie 600-1000 mg/dl (15,8-26,3 mmol/l),

a w konsekwencji prowadzi do rozwoju miażdżycy we wczesnym dzieciństwie.

Postać heterozygotyczna wiąże się z łagodniejszym przebiegiem, gdyż połowa receptorów LDL funkcjonuje prawidłowo, co skutkuje niższymi stężeniami TC oraz LDL-C. Stężenie

- cholesterolu całkowitego (TC) wynosi 200-400 mg/dl (5,3-10,5 mmol/l), a
- cholesterolu LDL (LDL-C) – 190-350 mg/dl (5,0-9,2 mmol/l).

W konsekwencji miażdżycą pojawia się w późniejszym wieku w stosunku do postaci homozygotycznej.

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 (1,5-2,0× podwyższenie: 160-300 mg/dl), co wiąże się z wcześniejszym rozwojem miażdżycy.

Hipercholesterolemia rodzinna powoduje przyspieszony rozwój miażdżycy oraz wczesne występowanie incydentów sercowo-naczyniowych. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z hipercholesterolemią rodzinną pomiędzy 20 i 39 rokiem życia jest 100-krotnie większa niż w ogólnej populacji.

W leczeniu hipercholesterolemii podstawą jest stosowanie odpowiedniej diety oraz aktywności fizycznej. Prowadzenie odpowiedniego trybu życia wspierany jest farmakoterapią, w ramach której stosowane są: statyny, żywice jonowymienne, ezetymib oraz inhibitory enzymu PCSK9. Leki te stosuje się w monoterapii, a w razie nieskuteczności w nieosiągnięciu docelowego stężenia LDL-C – także w terapii skojarzonej.

Wytyczne praktyki klinicznej w zakresie leczenia hipercholesterolemii wymieniają statyny jako terapię pierwszego rzutu. Ich dobór powinien być uzależniony od kosztów i dostępności. Zaleca się stosowanie statyny w najwyższej tolerowalnej przez pacjenta dawce, w celu osiągnięcia jak najlepszych efektów zdrowotnych. W przypadku niezadawalających wyników leczenia rekomenduje się włączenie terapii współtowarzyszącej mającej na celu wspomaganie statyny w obniżaniu LDL-C lub łagodzenie działań niepożądanych. Leczenie skojarzone obejmuje dodatkową terapię przy zastosowaniu leków wiążących kwasy żółciowe (żywice jonowymienne), niacyny (kwas nikotynowy) i selektywnych inhibitorów wchłaniania cholesterolu (np. ezetymib). U pacjentów, u których pojawia się nietolerancja danej statyny w określonej dawce, zaleca się wybór jeden z opcji: podawanie najwyższej tolerowanej dobrze dawki, zamianę leku na statynę z innej grupy lub terapię ezetymibem.

Postępowanie w 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.

Alternatywne technologie medyczne

Wszystkie wymienione w wytycznych i rekomendacjach klinicznych interwencje są aktualnie refundowane w Polsce. Jedyną odnalezioną interwencją, która nie ma refundacji jest bococizumab, jednak z powodu wycofania go z rejestracji przez podmiot odpowiedzialny, nie może on zostać uznany za komparator. W związku z powyższym w ocenianym wskazaniu nie ma komparatora rozumianego jako aktywne leczenie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Repatha zawiera substancję czynną ewolokumab. Dostępny jest pod postacią roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym w dawce 140mg. Zgodnie z ChPL droga podania to wstrzyknięcie podskórne.

Ewolokumab wiąże się wybiórczo z enzymem 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) zarejestrowane wskazania produktu leczniczego obejmują rozpoznania:

- Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana

- Produkt leczniczy 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.
- Postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii
 - Produkt leczniczy Repatha 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.
- Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego
 - Produkt leczniczy Repatha jest wskazany 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 wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do opracowania następujące dowody naukowe:

- Mu 2020 – przegląd systematyczny z metaanalizą 25 randomizowanych badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów PCSK9 u pacjentów z hipercholesterolemią z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. (Rodzaj badania wg klasyfikacji doniesień naukowych: IA.) oraz
- Sabatine 2018 – przegląd systematyczny z metaanalizą randomizowanych badań dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa dalszego obniżania poziomu LDL-C w populacjach pacjentów z medianą poziomów LDL-C wynoszącą 1,8 mmol/l (70 mg/dl) lub mniej. (Rodzaj badania wg klasyfikacji doniesień naukowych: IA.).

W celu przedstawienia dodatkowych danych z zakresu bezpieczeństwa stosowania przedstawiono także publikacje:

- Bajaj 2018 – przegląd systematyczny randomizowanych badań dot. oceny częstości występowania udarów i deficytów neurokognitywnych u pacjentów leczonych inhibitorami PCSK9. (Rodzaj badania wg klasyfikacji doniesień naukowych: IB.) oraz
- Cao 2018 – przegląd systematyczny z metaanalizą randomizowanych badań dot. oceny wpływu stosowania inhibitorów PCSK9 na metabolizm glukozy i wpływ na pierwsze wystąpienie cukrzycy (NODM, new onset diabetes mellitus). (Rodzaj badania wg klasyfikacji doniesień naukowych: IA.)

Skuteczność

Mu 2020

W analizie jakościowej i metaanalizie zostało uwzględnionych 27 publikacji opisujących 25 badań kliniczno-kontrolnych z randomizacją (RCT). Szesnaście badań dotyczyło pacjentów, którzy otrzymali alirokumab, dziewięć pacjentów, którzy otrzymali ewolokumab, a pozostałe dwa badania dotyczyły pacjentów, którzy otrzymali bococizumab. Wielkość próby każdego badania mieścił się w zakresie od 62 do 27 564. Średni wiek pacjentów włączonych do badań mieścił się w zakresie od 49,6 do 63,4 lat.

W RCT „TESLA Part B” populację stanowiły osoby cierpiące na homozygotyczną postać FH, zaś interwencja to ewolokumab w dawce 420 mg podawany co 4 tygodnie przez 12 tygodni. Komparator stanowiło placebo. Czas obserwacji wyniósł 12 tygodni. Po 12 tygodniach stosowania, ewolokumab w porównaniu z placebo obniżył poziomy LDL-C (zmiana bezwzględna średniej w stosunku do wartości wyjściowej 9 mmol/l: -2,4 mmol/l (-3,7 do -1,1) $p=0,004$; zmiana procentowa: -30,9 (-43,9 do -18,0), $p<0,001$) i ApoB (zmiana procentowa: 23,1 (-34,8 do -11,5), $p<0,001$). Z uwagi na krótki czas obserwacji brak jest danych na temat utrzymywania się zaobserwowanego efektu po zakończeniu leczenia.

Pacjenci z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej (CV), którzy otrzymali przeciwciała monoklonalne PCSK9, wykazywali niższe ryzyko poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) (RR=0,87; 95%CI; 0,83–0,91; $p < 0,001$). W szczególności ryzyko zawału mięśnia sercowego (MI) (RR=0,78; 95%CI; 0,67–0,92 $p=0,003$), udaru mózgu (RR=0,77; 95%CI; 0,67–0,89; $p<0,001$) oraz zastosowania procedury rewaskularyzacji wieńcowej wskutek wystąpienia niedokrwienia (RR=0,84; 95%CI; 0,78–0,91; $p<0,001$). Ryzyko śmierci z powodu problemów z sercem („cardiac death”), niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji oraz zastoinowej niewydolności serca wymagającej hospitalizacji nie uległy znacznemu zmniejszeniu, ani nie zwiększyła się liczba pacjentów z objawami cukrzycy ($p>0,05$).

Ponadto nie było różnicy w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny między pacjentami leczonymi przeciwciałem monoklonalnym PCSK9 i pacjentami, którzy otrzymali leczenie kontrolne (RR=0,88; 95%CI 0,72–1,07; $p=0,182$). Analiza badań, w których grupą kontrolną było placebo wykazała także brak znaczących różnic (RR=0,90; 95%CI; 0,74–1,11; $p=0,322$) pomiędzy grupami.

Leczenie ewolokumabem było związane z niższym ryzykiem MACE, udarem mózgu i koniecznością zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej spowodowanej niedokrwieniem. Ochronny wpływ leczenia na wystąpienie MACE był zauważalny u pacjentów z historią uprzednich zdarzeń sercowo-naczyniowych (grupa ewolokumabu: RR=0,86; 95%CI; 0,80–0,92; $P<0,001$). Wpływ na osoby z wysokim ryzykiem choroby CV przy prewencji pierwotnej był niejasny.

Autorzy wskazują, że pacjenci z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, którzy otrzymali przeciwciała monoklonalne PCSK9 jako dodane do standardowej terapii, wykazywali znaczną poprawę profilu lipidowych. Wpływ przeciwciał monoklonalnych PCSK9 był różny w zależności od rodzaju leku i schematu dawkowania. Zarówno leczenie alirokumabem, jak i ewolokumabem cechowało się wysoką skutecznością w kontrolowaniu poziomu lipidów.

Sabatine 2018

W publikacji zidentyfikowano 32 badania dotyczące zastosowania niestatynowej terapii, z których tylko trzy były badaniami randomizowanymi, podwójnie zaślepionymi i z kontrolą w postaci placebo. Wszystkie trzy badania dotyczyły wtórnej profilaktyki, w których uczestniczyli pacjenci z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową. Tylko jedno badanie (FOURIER) dotyczyło zastosowania ewolokumabu u 27 564 pacjentów ze stabilną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, po wcześniejszym zawale mięśnia sercowego, udarze mózgu lub objawowej chorobie tętnic obwodowych. Wyniki tego badania zostały uwzględnione w przedstawionej powyżej publikacji Mu 2020. Kolejne dwa badania, IMPROVE-IT oraz REVEAL, dotyczyły zastosowania odpowiednio ezetymibu i anacetrapibu.

Na podstawie wyników wszystkich włączonych badań wykazano, że obniżenie stężenia LDL-C w populacjach pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie z medianą LDL-C 1,6 mmol/l (63 mg/dl) i osiagających medianę stężenia LDL-C 0,5 mmol/l (21 mg/dl) po leczeniu wpływa na zmniejszenie ryzyka poważnych zdarzeń naczyniowych. U pacjentów nie zaobserwowano wystąpienia dodatkowych zdarzeń niepożądanych. Uzyskane wyniki sugerują, że dalsze obniżenie poziomu LDL-C dodatkowo zmniejszyłoby ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Bezpieczeństwo

Mu 2020

W analizie profilu bezpieczeństwa zostało uwzględnionych 25 badań, w których raportowano wyniki dla zdarzeń niepożądanych. Leczenie przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9 nie było związane ze znaczącą zmianą w częstości występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse events*) (RR=1,00; 95%CI: 0,98–1,02; p=0,971). W porównaniu z kontrolą, leczenie przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9 znacznie zwiększało ryzyko reakcji w miejscu wstrzyknięcia (RR=1,54; 95%CI: 1,38–1,71; p<0,001). W przeprowadzonej analizie podgrup dla TEAE i zdarzeń niepożądanych w zależności od rodzaju stosowanego leku stwierdzono, iż alirokumab wykazywał nieznaczne zmniejszenie pojawiających się poważnych zdarzeń niepożądanych (TESAE, ang. *treatment-emerge serious adverse events*) (RR=0,94; 95%CI: 0,90–0,99; p=0,011) podczas gdy zarówno leczenie alirokumabem, jak i ewolokumabem znacząco zwiększało ryzyko reakcji w miejscu wstrzyknięcia (alirokumab: RR=1,67; 95%CI: 1,45–1,92; p<0,001; ewolokumab: RR=1,37; 95%CI: 1,15–1,62; p<0,001). W odniesieniu do ryzyka reakcji w miejscu wstrzyknięcia nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie pomiędzy alirokumabem i ewolokumabem (RR=1,22; 95%CI: 0,97–1,52; p=0,084). Poza tym nie zaobserwowano żadnej innej korelacji między leczeniem przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9 a zwiększonym występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Różnica częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) pomiędzy grupą przyjmującą ewolokumab i grupą placebo nie była istotna statystycznie (p=0,072). W żadnej z grup nie wystąpiły poważne kliniczne ani laboratoryjne zdarzenia niepożądane.

Sabatine 2018

Obniżenie poziomu LDL-C nie było związane ze zwiększonym ryzykiem poważnych zdarzeń niepożądanych, bólami mięśni i/lub zapaleniem mięśni, podwyższeniem poziomu aminotransferaz, cukrzycą, udarem krwotocznym lub rakiem zarówno w badaniach analizowanych pojedynczo jak i po przeprowadzeniu metaanalizy. U pacjentów nie zaobserwowano wystąpienia dodatkowych zdarzeń niepożądanych.

Bajaj 2018

Do przeglądu włączano randomizowane badania kontrolowane (RCT) raportujące występowanie udarów i deficytów neurokognitywnych u pacjentów stosujących inhibitory PCSK9. Zastosowano standardowe techniki metaanalizy do porównania tych wyników wśród pacjentów leczonych inhibitorami PCSK9 (ewolokumabem i alirokumabem) z wynikami pacjentów, którzy tych leków nie przyjmowali.

Uwzględniono szesnaście RCT, w których wzięło udział 39 104 pacjentów. Ewolokumab zastosowano w sześciu RCT (33 450 pacjentów), a alirokumab w 10 RCT (5 654 pacjentów).

Częstość występowania udaru niedokrwienego mózgu odnotowano w 11 RCT (37 613 pacjentów). Zaobserwowano znacznie niższe ryzyko udaru niedokrwienego wśród osób leczonych inhibitorami PCSK9 w porównaniu z tymi którzy ich nie przyjmowali (RR=0,77, 95%CI 0,64–0,93). Efekt ten wynikał głównie z danych z badania FOURIER.

Częstość występowania deficytów neurokognitywnych zgłoszono w 16 RCT (39 065 pacjentów). Nie zaobserwowano żadnej różnicy w częstości występowania deficytów neurokognitywnych, porównując grupy przyjmujące i nieprzyjmujące inhibitory PCSK9 (RR=1,11, 95%CI: 0,93–1,32).

Podsumowując, inhibitory PCSK9 są nową klasą leków, które powodują znaczne zmiany w profilach lipidowych. Autorzy, w swoich metaanalizach stwierdzają, że stosowanie inhibitorów PCSK9 zmniejsza częstość udaru niedokrwienego. Autorzy nie odnaleźli żadnych dowodów na zwiększenie występowania deficytów neurokognitywnych u pacjentów stosujących inhibitory PCSK9. Trwające badania pomogą wyjaśnić długoterminową skuteczność neurologiczną i wyniki bezpieczeństwa tych leków.

Cao 2018

Biorąc pod uwagę diabetogenne działanie statyn, inhibitory PCSK9, które mają silniejszy niż statyny wpływ na obniżanie lipidów, mogą potencjalnie zwiększać ryzyko rozwoju cukrzycy. Bazy PubMed, MEDLINE, Embase, Cochrane i ClinicalTrials.gov zostały systematycznie przeszukane w celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, w których raportowano dane dotyczące glikemii na czczo (FPG), hemoglobiny glikowanej (HbA1c) lub występowania NODM (ang. *new onset diabetes mellitus*). Zidentyfikowano 18 badań, w tym 26 123 pacjentów (bez diagnozy cukrzycy).

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami leczonymi inhibitorami PCSK9 i grupami kontrolnymi pod względem NODM (RR=1,05; 95%CI: 0,95-1,16), FPG (MD=0,00 mmol/l, 95%CI: -0,02 do 0,02) lub HbA1c (MD=0,00% [0 mmol/l], 95%CI: -0,01 do 0,01). Wyniki w podgrupach (z podziałem na typ przyjmowanego inhibitora PCSK9, charakterystykę wejściową pacjentów, czasem trwania leczenia, metodę leczenia i różnicę w leczeniu w grupie kontrolnej) i analiza wrażliwości nie zmieniły uzyskanych wyników. Analizy metaregresji wykazały, że ryzyko NODM nie było związane z początkowym wiekiem, początkowym wskaźnikiem masy ciała (BMI), odsetkiem mężczyzn, czasem trwania leczenia ani procentem obniżenia poziomu cholesterolu LDL.

Według autorów przeglądu przeprowadzona zbiorcza analiza 18 badań RCT obejmujących 26 123 pacjentów bez cukrzycy sugeruje, że dwa zatwierdzone inhibitory PCSK9 (evolokumab, alirokumab) nie miały widocznego wpływu na występowanie cukrzycy i homeostazę glukozy. Wyniki te nie były związane ze stosowanym inhibitorem PCSK9, charakterystyką wejściową pacjentów, czasem trwania leczenia, metodą leczenia ani różnicami w ramieniu kontrolnym. Niniejsze analiza wskazuje również, że wyjściowy wiek, BMI, odsetek mężczyzn i procentowa zmiana cholesterolu LDL nie wpłynęły na ryzyko cukrzycy związane z terapią inhibitorami PCSK9. Biorąc pod uwagę doświadczenie ze statynami, w przyszłości wymagane będą dowody na większej liczbie pacjentów i badania kliniczne z dłuższym okresem obserwacji.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Repatha

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.

Działania niepożądane zgłoszone w kluczowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną wymieniono w tabeli poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania określonej w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Lek posiada oznaczenie czarnego odwróconego trójkąta, co oznacza, że podlega dodatkowemu monitorowaniu. Przyczyną objęcia leku dodatkowym monitorowaniem jest spełnienie dwóch kryteriów: obecność nowej substancji aktywnej oraz obecność nowego leku biologicznego.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ewolokumabu.

W EPAR opublikowanym przez Europejską Agencję Leków (EMA) jako najczęstsze wymieniono następujące działania niepożądane: najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Repatha (mogące wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów) to zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (stan zapalny nosa i gardła), zakażenie górnych dróg oddechowych (zakażenie nosa i gardła), ból pleców, ból stawów, grypa i reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) zgodnie z potencjalnymi sygnałami na temat poważnego ryzyka lub nowymi informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa z okresu opublikowano:

- 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 został uzupełniony o tę informację.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

W odnalezionych badaniach dawkowanie było odmienne względem tego, które jest przedstawione we wniosku.

Nie odnaleziono badań, które przedstawiałyby skuteczność terapii ewolokumabem wyłącznie w populacji osób ze stężeniem LDL-C niższym niż 160 mg/dl (4,1 mmol/l).

Efektywność technologii alternatywnych

W ocenianym wskazaniu brak jest komparatora rozumianego jako aktywne leczenie.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt 3-miesięcznej terapii:

- według wniosku dołączonego do zlecenia MZ wyniesie [REDACTED]

- według Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 wyniesie 6 842,79 PLN brutto.

Koszt obliczony na podstawie danych z wniosku dołączonego do zlecenia MZ jest [REDAKTOWANE] koszt wyliczony na podstawie Obwieszczenia MZ

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

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Obliczenia na jednego pacjenta przedstawiono powyżej. Należy podkreślić, że powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku prac analitycznych w celu wskazania alternatywy dla ocenianej technologii lekowej odnaleziono następujące wytyczne kliniczne:

- PTL/KLRwP/PTK 2016 – Polskie Towarzystwo Lipidologiczne, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
- PTK 2018 – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
- ESC/EAS 2019 – Grupa Robocza do spraw leczenia dyslipidemii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą
- IAS 2016 – International Atherosclerosis Society

W odnalezionych wytycznych podkreślano, że w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej istotna jest modyfikacja stylu życia wraz ze zmianą diety. U chorych z FH statyny są podstawowymi lekami wykorzystywanymi w terapii hipercholesterolemii. W przypadku braku skuteczności statyn, 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). Pacjenci charakteryzujący się bardzo wysokim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym, osoby z HeFH (i niektóre z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną), przyjmujące maksymalnie tolerowane dawki leków pierwszego i drugiego rzutu i/lub leczone aferezą, jak również te, które nie tolerują statyn z utrzymującymi się wysokimi stężeniami LDL-C, to kandydaci do stosowania inhibitorów PCSK9.

Wytyczne PTL/KLRwP/PTK 2016 wskazują, że inhibitory PCSK9 (tj. ewolokumab lub alirokumab) można rozważyć u pacjentów po incydencie sercowo-naczyniowym lub z cukrzycą z powikłaniami, jeśli mimo optymalnego leczenia hipolipemizującego stężenie LDL-C utrzymuje się powyżej wartości 160 mg/dl (4,2 mmol/l).

Wytyczne europejskie (ESC/EAS) z 2019 r. nadmieniają, iż program rozwoju trzeciego inhibitora PCSK9, bococizumabu (humanizowane przeciwciało), przerwano z powodu stwierdzenia częstszego występowania przeciwciał neutralizujących, co z upływem czasu osłabiało działanie zmniejszające stężenie LDL-C, a także przyczyniało się do częstszego występowania odczynu w miejscu wstrzyknięcia

Wszystkie wymienione w wytycznych interwencje (statyny, ezetymib, LDL-afereza, ewolokumab, alirokumab) są aktualnie refundowane w Polsce. Jediną interwencją, która nie ma refundacji jest

bococizumab – jednak z powodu wycofania go z rejestracji przez podmiot odpowiedzialny, nie może on zostać uznany za komparator.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.03.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PDL.4530.620.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu hipercholesterolemia rodzinna (ICD-10 E78.01) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.), Opinii Rady Przejrzystości nr 86/2020 z dnia 20 kwietnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu: hipercholesterolemia rodzinna (ICD-10 E78.01) oraz opracowania nr OT.422.24.2020 pn. „Repatha (ewolokumab) we wskazaniu: hipercholesterolemia rodzinna (ICD-10 E78.01) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” data ukończenia 15.04.2020 r.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/