



## Opinia nr 42/2020

z dnia 29 kwietnia 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu przewlekły zespół wieńcowy, wielonaczyniowa choroba wieńcowa (ICD-10 I25.0) 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 przewlekły zespół wieńcowy, wielonaczyniowa choroba wieńcowa (ICD-10 I25.0) 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 przewlekły zespół wieńcowy, wielonaczyniowa choroba wieńcowa (ICD-10 I25.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Leczenie zaburzeń lipidowych jest procesem długotrwałym. Czas niezbędny do potwierdzenia skuteczności leczenia znacznie wykracza poza okres wnioskowanej terapii, który jednocześnie jest maksymalnym dopuszczalnym horyzontem czasowym przewidzianym w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zgodnie z wynikami przeglądu Silverman 2016 w przypadku prewencji pierwotnej redukcja stężenia LDL-C o każdy 1 mmol/l (38,7 mg/dl) jest związana z redukcją ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych w czasie 5 lat o 1,5% (95%CI: 0,5%, 2,6%; p=0,008).

Odnalezione dowody naukowe wykazują, że nie zaobserwowano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy terapią ewolokumabem w połączeniu ze statynami a terapią samymi statynami w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem, hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy, rewaskularyzacja wieńcowa oraz pierwsze poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe. W odnalezionych badaniach wyniki te przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 78 tygodni, czyli około 6,5 razy dłuższego



niż okres, którego dotyczy wnioszek. Należy zatem przyjąć, że rozszerzenie terapii hipolipemizującej o ewolokumab nie przełoży się na poprawę stanu zdrowia populacji docelowej.

Analogicznych obserwacji dokonano w analizie przeprowadzonej na populacji szerszej niż wnioskowana – zastosowanie ewolokumabu nie zmniejszyło ryzyka zgonu, ryzyka zgonu z przyczyn sercowych oraz ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca wymagającej hospitalizacji.

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 przewlekły zespół wieńcowy, wielonaczyniowa choroba wieńcowa (ICD-10: I25.0) 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.).

Wraz ze zleceniem przekazano dodatkowe informacje dot. pacjentki, dla której złożono wniosek w powyższym wskazaniu:

- wykonane zabiegi: angioplastyka z implantacją stentów (zabieg powikłany dyssekcją w zakresie gałęzi okalającej);
- bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe;
- dotychczasowa farmakoterapia: stosowanie maksymalnych dawek leków hipolipemizujących w skojarzeniu atorwastatyną i ezetymibem; konieczność odstawienia rosuwastatyny w maksymalnej dawce z powodu działań niepożądanych;
- utrzymywanie się wysokiego poziomu cholesterolu LDL mimo leczenia (cholesterol LDL – 112 mg/dl, cholesterol całkowity – 182 mg/dl, cholesterol HDL – 48 mg/dl, triglicerydy – 94 mg/dl);
- dane dot. stylu życia: stosowanie diety niskotłuszczowej, aktywność fizyczna, BMI 18 kg/m<sup>2</sup>, świadczeniobiorca nie pali.

Należy zauważyć, że podany w zleceniu kod ICD-10 I25.0 odpowiada wskazaniu: choroba serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy, co zostało uwzględnione w niniejszej opinii.

W ramach doprecyzowania danych ze zlecenia, MZ przekazało następujące informacje:

- zlecenie dotyczy produktu Reaptha w postaci 2 wstrzykiwaczy, nie zaś ampułkostrzykawki jak wskazano w treści pisma znak PLD.4530.768.2020.1.SG,
- w odpowiedzi na pytanie Agencji o zawał serca, udar niedokrwienny lub objawową chorobę tętnic obwodowych w historii pacjenta oraz czynniki decydujące o wysokim/ekstremalnym ryzyku sercowo-naczyniowym wskazano, że u świadczeniobiorcy występują nawracające typowe dolegliwości stenokardialne; dodatni wynik badania MSCT (wielorzędowa tomografia komputerowa, ang. *multislice computed tomography*) tętnic wieńcowych. Świadczeniobiorca w wieku 47 lat. Dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób sercowo-naczyniowych (zawał serca u ojca, operacja pomostowania aortalno-wieńcowego u brata). Trójnaczyniowa choroba wieńcowa – po zabiegu PCI (przezskórne interwencje wieńcowe, ang. *percutaneous coronary intervention*) powikłany dyssekcją w zakresie gałęzi okalającej.

Na podstawie powyższych informacji stwierdzono, że niniejsza ocena dotyczy populacji z przewlekłym zespołem wieńcowym z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym bez ostrego zespołu wieńcowego w historii, w przypadku której mimo terapii hipolipemizującej nie udało się uzyskać kontroli stężenia lipidów.

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Przewlekłe zespoły wieńcowe (ang. *chronic coronary syndrome*, CCS) są obok ostrych zespołów wieńcowych (ang. *acute coronary syndrome*, ACS) jedną z możliwych manifestacji choroby wieńcowej (ang. *coronary artery disease*, CAD), charakteryzującą się mniejszą dynamiką zmian. Istotą choroby wieńcowej jest powstawanie blaszek miażdżycowych w tętnicach nasierdziowych, co może skutkować ich zwężeniem, a nawet zamknięciem. Jej przebieg związany jest ze zmianami czynnościowymi krążenia wieńcowego.

W ramach CCS najnowsze wytyczne European Society of Cardiology (ESC) wyróżniają sześć głównych scenariuszy klinicznych: 1. podejrzenie CAD oraz dławica lub duszność, które można określić jako „stabilne”; 2. nowo rozpoznana niewydolność serca lub dysfunkcja lewej komory i podejrzenie CAD; 3. brak objawów lub stabilne objawy <1 roku od ACS lub po niedawnej rewaskularyzacji; 4. brak objawów lub stabilne objawy >1 roku od rozpoznania choroby lub rewaskularyzacji; 5. objawy dławicy i podejrzenie choroby naczynioskurczowej lub mikronaczyniowej; 6. brak objawów i rozpoznanie CAD podczas badań przesiewowych.

Ponieważ stabilna choroba wieńcowa jest bardzo różnorodna klinicznie, ocena częstości jej występowania i zapadalności na nią jest trudna. Dławica piersiowa może być pierwszym objawem choroby wieńcowej, może też pojawiać się u chorych z wcześniej rozpoznaną chorobą wieńcową po przebytych ostrym zespole wieńcowym lub bez takiego epizodu oraz u chorych po zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej. Zapadalność wynosi 2-4/1000, a chorobowość 20-40/1000. Zazwyczaj pojawia się po 40. r.ż. u mężczyzn i 50. r.ż. u kobiet. W badaniach populacyjnych częstość występowania dławicy piersiowej zwiększa się wraz z wiekiem u obu płci, z 5-7% wśród kobiet w wieku 45-64 lat do 10-12% wśród kobiet w wieku 65-84 lat oraz z 4-7% wśród mężczyzn w wieku 45-64 lat do 12-14% wśród mężczyzn w wieku 65-84 lat.

Zgodnie z wytycznymi ESC 2019, duże ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych poddanych prewencji wtórnej oznacza roczne ryzyko zgonu z przyczyn sercowych  $\geq 3\%$ . Roczna śmiertelność w zróżnicowanej populacji chorych ze stabilną dławicą piersiową wynosi 1,2-3,8%, ryzyko zgonu z przyczyn sercowych 0,6-1,4%, a ryzyko zawału serca niezakończony zgonem 0,6-2,7%. Stres psychospołeczny, depresja i lęk łączą się z gorszym rokowaniem oraz utrudniają chorym wprowadzanie pozytywnych zmian w stylu życia i przestrzegania zaleceń lekarskich. Również aktywność fizyczna łagodzi dławicę dzięki usprawnieniu podaży tlenu do mięśnia sercowego, a zwiększenie tolerancji wysiłku jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym lepszego rokowania u mężczyzn i kobiet chorych na CCS, nawet optymalnie leczonych. Leczenie farmakologiczne w celu kontroli czynników ryzyka (stężenie lipidów, ciśnienie tętnicze i glikemia) może poprawić rokowanie.

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od eksperta klinicznego, obecnie zalecana docelowa wartość stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) w przypadku chorych z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego stosujących prewencję wtórną wynosi <55 mg/dl, przy redukcji wyjściowej wartości LDL o  $\geq 50\%$ . Dodatkowym celem terapeutycznym w tej grupie jest uzyskanie docelowych wartości nie-HDL-C poniżej stężenia 85 mg/dl.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z treścią najnowszych odnalezionych wytycznych w trzeciej linii leczenia chorób sercowo-naczyniowych w przebiegu miażdżycy zalecane są inhibitory PCSK9, tj. ewolokumab i alirokumab. Wcześniejsze leczenie hipolipemizujące obejmuje statyny, a w razie niepowodzenia zaleca się dodanie ezetymibu. Zgodnie z informacjami przekazanymi wraz ze zleceniem MZ, te terapie zostały

już zastosowane w populacji docelowej bez uzyskania pożądaných efektów. Ewolokumab i alirokumab są obecnie refundowane w Polsce, jednak we wskazaniu innym niż oceniane. W związku z powyższym za technologię alternatywną w niniejszym opracowaniu przyjęto drugi z dostępnych inhibitorów PCSK9 – alirokumab.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy Repatha zawiera substancję czynną ewolokumab. Dostępny jest pod postacią roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym w dawce 140 mg. 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.

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 jest zbliżone do wskazania rejestracyjnego – rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego, jednak zgodnie z dodatkowymi informacjami do zlecenia MZ

niniejszy raport dotyczy osób bez historii zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub choroby tętnic obwodowych.

### **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:

- Badanie GLAGOV przedstawione w publikacjach: Puri 2016, Nicholls 2016, Nissen 2017, EPAR 2018 – randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe badanie III fazy z grupą kontrolną. Interwencję stanowił ewolokumab (420 mg, 1 raz z miesiącu) + statyny (ramię EVO; n=484), zaś kontrolę placebo + statyny (ramię PLC; n=486). Okres obserwacji wyniósł 78 tygodni. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana procentowej objętości blaszki miażdżycowej (ang. *percent atheroma volume*, PAV) względem początku badania. (Rodzaj badania wg klasyfikacji doniesień naukowych: IIA.)
- Mu 2020 – przegląd systematyczny z metaanalizą 25 randomizowanych badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów PCSK9 u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, czyli populacji szerszej niż wnioskowana. (Rodzaj badania wg klasyfikacji doniesień naukowych: IA.)

#### *Skuteczność*

##### Badanie GLAGOV

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania GLAGOV była ocena zmiany objętości blaszki miażdżycowej w ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS, ang. *intravascular ultrasonography*). W publikacji Nicholls 2016 przedstawiono wyniki dotyczące zmiany wybranych parametrów biochemicznych. Wyniki parametrów, których zmiana jest związana z ryzykiem sercowo-naczyniowym, to zgodnie z wytycznymi ESC/EAS 2019: LDL-C (cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, cholesterol LDL) i Lp(a) (lipoproteina a). W obu przypadkach pożądanym efektem leczenia jest zmniejszenie stężenia odpowiednich frakcji lipidów w osoczu. Zastosowanie ewolokumabu związane było ze zmniejszeniem stężenia zarówno poziomu LDL-C, jak i Lp(a). Średnia zmiana poziomu LDL-C wyniosła -56,3 mg/dl i była istotna statystycznie. Zgodnie z wynikami przeglądu Silverman 2016 w przypadku prewencji pierwotnej redukcja stężenia LDL-C o każdy 1 mmol/l (38,7 mg/dl) jest związana z redukcją ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych w czasie 5 lat o 1,5% (95%CI: 0,5%, 2,6%; p=0,008).

##### Mu 2020

W analizie jakościowej i ilościowej zostało uwzględnionych 32 badania, z których 25 włączono do metaanalizy, dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów PCSK9 u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Dawki i częstość podawania inhibitorów PCSK9 były zróżnicowane pomiędzy badaniami. Wielkość próby każdego badania znajdowała 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 przeprowadzonej analizie dla całej populacji zarówno w przypadku ewolokumabu jak i alirokumabu nie zaobserwowano istotnego zmniejszenia ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn sercowych oraz ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca wymagającej hospitalizacji. Leczenie ewolokumabem zmniejszało ryzyko wystąpienia zawału serca o 27% (RR=0,73; 95%CI: 0,65, 0,82). Stosowanie alirokumabu istotnie statystycznie zmniejszało ryzyko wystąpienia niestabilnej dusznicy bolesnej wymagającej hospitalizacji o 39% (RR=0,61; 95%CI: 0,41, 0,92; p=0,017). Zastosowanie alirokumabu w populacji chorych bez hipercholesterolemii rodzinnej wiązało

się z niższym prawdopodobieństwem wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (RR=0,39; 95%CI: 0,21, 0,73) oraz zgonu z przyczyn sercowych (RR=0,36; 95%CI: 0,14, 0,94).

Leczenie zarówno alirokumabem, jak i ewolokumabem było związane z niższym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego MACE (ang. *major adverse cardiovascular events*), na który składają się: udar mózgu i konieczność przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej spowodowanej niedokrwieniem. Ochronny wpływ leczenia ewolokumabem i alirokumabem na wystąpienie MACE był zauważalny u pacjentów z historią uprzednich zdarzeń sercowo-naczyniowych (grupa stosująca ewolokumabu: RR=0,86; 95%CI: 0,80, 0,92;  $p < 0,001$ ; grupa stosująca alirokumab: RR=0,88; 95%CI: 0,82, 0,95;  $p < 0,001$ ). Taki efekt w przypadku stosowania w prewencji pierwotnej nie został wykazany. W przypadku pacjentów bez heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej nie zaobserwowano wpływu stosowania ewolokumabu na wystąpienie klinicznie istotnych punktów końcowych. Natomiast zastosowanie alirokumabu w populacji chorych bez hipercholesterolemii rodzinnej wiązało się z niższym prawdopodobieństwem wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (RR=0,39; 95%CI: 0,21, 0,73) oraz zgonu z przyczyn sercowych (RR=0,36; 95%CI: 0,14, 0,94).

W odniesieniu do pośredniego punktu końcowego w postaci profilu lipidowego, na który składa się m.in. cholesterol LDL (LDL-C), cholesterol nie-HDL (nie-HDL-C) i cholesterol całkowity (TC), w publikacji Mu 2020 przeprowadzono porównanie pośrednie wpływu stosowania ewolokumabu w rekomendowanych dawkach i alirokumabu w maksymalnej zalecanej dawce. Ewolokumab przyjmowany co 2 tygodnie w dawce 140 mg wywierał względnie silniejszy wpływ na zmniejszenie poziomu LDL-C niż 150 mg alirokumabu co 2 tygodnie pod względem zmiany bezwzględnej (WMD=-0,36; 95%CI: -0,71 do 0,01;  $p=0,041$ ) i zmiany procentowej (WMD=-19,53; 95%CI: -32,02 do -7,04;  $p=0,002$ ). W odniesieniu do innych składowych profilu lipidowego, ewolokumab w dawce 140 mg co 2 tygodnie wykazywał istotnie statystycznie większy wpływ na obniżenie poziomu TC, nie-HDL-C i Apo B ( $p < 0,05$ ) (wyrażonego zmianą procentową) niż alirokumab. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zmianach procentowych poziomu Apo A1 (WMD=-0,16; 95%CI: -8,18, 7,85;  $p=0,969$ ), TG (WMD=-8,06; 95%CI: -18,24, 2,13;  $p=0,111$ ) i Lp(a) (WMD=-12,23; 95%CI: -25,23, 0,77;  $p=0,065$ ) między alirokumabem a ewolokumabem. Należy również zauważyć, iż ewolokumab w analizowanej dawce wpływał ochronnie na poziom cholesterolu HDL-C w porównaniu z alirokumabem (WMD = 7,42; 95% CI: 4,14, 10,69).

Ewolokumab w dawce 420 mg co 4 tygodnie wykazywał podobną skuteczność w porównaniu z alirokumabem w dawce 150 mg przyjmowanym co 2 tygodnie w przypadku wszystkich składowych profilu lipidowego, poza istotnie statystycznie większym zmniejszeniem poziomu cholesterolu nie-HDL-C (WMD=-12,21; 95%CI: -22,02, -2,40).

### *Bezpieczeństwo*

#### Badanie GLAGOV

W ramach oceny bezpieczeństwa w badaniu GLAGOV w publikacji Nicholls 2016 przedstawiono dane odnośnie zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznym oraz odchyień od normy w zakresie wyników badań laboratoryjnych. Reakcja w miejscu podania, ból mięśni oraz zaburzenia neurokognitywne wystąpiły w grupie EVO częściej niż w grupie PLC, jednak różnica nie była istotna statystycznie.

W ramach aktualizacji dokumentu EPAR dla produktu leczniczego Repatha (EPAR 2018) przedstawiono bardziej szczegółowe dane dotyczące zdarzeń niepożądanych w badaniu GLAGOV. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w obu analizowanych grupach była podobna (77,4%). Ciężkie zdarzenie niepożądane w przypadku obu grup wystąpiły u ok. 25% chorych. Prawie wszystkie zdarzenia związane z bólem mięśni nie były postrzegane jako ciężkie i występowały w stopniu nasilenia 1.-2. oraz rzadko prowadziły do zaprzestania leczenia. Tylko jedno zdarzenie związane z bólem w klatce piersiowej było ciężkie, wszystkie zaś uznano za zdarzenia 1.-2. stopnia nasilenia – żadne z tych zdarzeń nie zostało ocenione jako związane ze stosowaniem ewolokumabu. Większość

zdarzeń w zakresie bólu w klatce piersiowej pochodzenia niesercowego była zdarzeniami 1.-2. stopnia nasilenia nieuwzględnianymi za ciężkie oraz niewymagającymi modyfikacji terapii. Nieco więcej tych zdarzeń w grupie ewolokumabu w porównaniu do grupy placebo była ciężka i oceniona na 3. stopień nasilenia, zaś jedno zdarzenie w grupie placebo było ciężkie i uznano je jako zdarzenie w 4. stopniu nasilenia.

#### Mu 2020

W analizie profilu bezpieczeństwa zostało uwzględnionych 25 badań, w których raportowano wyniki dla zdarzeń niepożądanych. W publikacji Mu 2020 przeprowadzono analizę w podgrupach dla TEAE (zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, ang. *treatment emergent adverse event*) i zdarzeń niepożądanych w zależności od rodzaju stosowanego leku. Zauważono, iż zarówno leczenie ewolokumabem, jak i alirokumabem znacząco zwiększało ryzyko reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ewolokumab: RR=1,37; 95% CI: 1,15, 1,62; p<0,001; alirokumab: RR=1,67; 95%CI: 1,45, 1,92; p<0,001). Nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie pomiędzy ewolokumabem i alirokumabem w odniesieniu do ryzyka reakcji w miejscu wstrzyknięcia (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.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*

##### Informacje na podstawie ChPL Repatha

Zgodnie z ChPL Repatha do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych w trakcie głównych badań z zastosowaniem ewolokumabu 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%).

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.

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*

W związku z faktem, że rozpatrywane wskazanie nie jest w pełni zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku Repatha należy uznać, że ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania przeprowadzona przez EMA nie ma w tym przypadku zastosowania.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania dokładnie w ocenianym wskazaniu nie została dotychczas określona.

### Ograniczenia analizy

W odnalezionych badaniach dawkowanie było odmienne względem tego, które jest przedstawione we wniosku. Należy mieć przy tym na uwadze, że w ChPL produktu leczniczego Repatha dawki 140 mg podawane raz na dwa tygodnie oraz 420 mg podawane raz w miesiącu są uznawane za równoważne.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ewolokumabu i alirokumabu w ocenianym wskazaniu.

W badaniu GLAGOV ezetymib stosowało jedynie ok. 2% chorych. Oznacza to, że pacjenci uczestniczący w badaniu mogli nie otrzymywać optymalnej terapii hipolipemizującej.

Zgodnie z protokołem badania GLAGOV oceniane punkty końcowe w zakresie skuteczności ograniczono do punktów surogatowych (in. pośrednich punktów końcowych), jednocześnie w ramach poszerzonej (ang. *exploratory*) analizy zbierano dane dotyczące istotnych klinicznie punktów końcowych: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem, hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy, rewaskularyzacja wieńcowa, pierwsze poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe. Uzyskane wartości były niższe dla każdego z wymienionych punktów końcowych, jednak różnica między EVO i PLC nie była istotna statystycznie.

Okres obserwacji w badaniu GLAGOV wynosił 78 tyg., w związku z czym trudno przewidzieć czy zaobserwowane zmiany będą możliwe do osiągnięcia w okresie 3 miesięcy terapii (okres, jakiego dotyczy wnioski będący podstawą zlecenia MZ). Na podstawie danych przedstawionych w publikacji Nissen 2017 po 3 miesiącach terapii zmiana średniego poziomu LDL-C w grupie EVO wynosiła około 60 mg/dl przy początkowym średnim stężeniu LDL-C wynoszącym 92,6 mg/dl, co wskazuje na uzyskanie średniej wartości LDL-C na poziomie nieco ponad 30 mg/dl. Jednocześnie należy podkreślić, że brak jest dowodów na skuteczność trwającej 3 miesiące terapii ewolokumabem dla wymienionych powyżej istotnych klinicznie punktów końcowych. Brak jest także dowodów na utrzymywanie się efektu terapii w postaci obniżonego stężenia LDL-C po zakończeniu podawania leku.

Włączony do analizy przegląd Mu 2020 dotyczył populacji szerszej niż ta, której dotyczył wniosek.

### Efektywność technologii alternatywnych

Skuteczność alirokumabu została przedstawiona powyżej.

### Ocena konkurencyjności cenowej

Produkty lecznicze Repatha (ewolokumab) i Praluent (alirokumab) są obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B101 „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD 10 E78.01)”, tj. we wskazaniu inne niż oceniane.

Zgodnie ze zleceniem MZ, oceniana terapia z użyciem produktu Repatha na okres 3 miesięcy obejmuje 6 podań leku po 140 mg (jeden wstrzykiwacz) co 2 tygodnie – łącznie 6 wstrzykiwaczy po 140 mg. Koszt jednego opakowania zawierającego 2 wstrzykiwacze po 140 mg na podstawie zlecenia wynosi [REDAKTOWANE], natomiast koszt 3-miesięcznej terapii dla jednego pacjenta to zgodnie z treścią zlecenia [REDAKTOWANE]. Analogiczny koszt obliczony na podstawie cen z Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 to 2 280,93 PLN brutto za opakowanie oraz 6 842,79 PLN brutto za 3-miesięczną terapię według dawkowania opisanego powyżej.

Koszt produktu leczniczego Praluent (alirokumab), roztwór do wstrzykiwań 150 mg, 2 wstrzykiwacze został oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ. Ponadto „alirokumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg” był przedmiotem oceny Agencji w ramach RDTL we wskazaniu: miażdżycy wielopoziomowa (ICD-10: I70) w marcu 2020 roku, przedstawiono więc dodatkowo dane kosztowe dołączone do zlecenia dot. alirokumabu (BIP 41/2020).



Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 koszt jednego opakowania produktu leczniczego Praluent zawierającego 2 wstrzykiwacze po 150 mg to 2 424,46 PLN brutto. Cena podana we wspomnianym powyżej zleceniu dot. alirokumabu (BIP 41/2020) była [REDAKTOWANE]. Obliczony na podstawie dawkowania produktu leczniczego Praluent koszt 3-miesięcznej terapii alirokumabem wynosi odpowiednio 7 273,38 PLN brutto (wg Obwieszczenia MZ) lub [REDAKTOWANE] (wg BIP 41/2020).

Koszt brutto terapii trwającej 3 miesiące dla jednego chorego:

- Repatha (ewolokumab)
  - według Obwieszczenia MZ: 6 842,79 PLN brutto
  - według ocenianego zlecenia MZ: [REDAKTOWANE]
- Praluent (alirokumab)
  - według Obwieszczenia MZ: 7 273,38 PLN brutto
  - według zlecenia MZ dot. alirokumabu (BIP 41/2020): [REDAKTOWANE]

Koszt obliczony na podstawie danych z wniosku dołączonego do zlecenia MZ jest [REDAKTOWANE] koszt wyliczony na podstawie Obwieszczenia MZ, [REDAKTOWANE] koszt zastosowania technologii alternatywnej.

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

Na podstawie danych pochodzące z bazy NFZ dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem I25.0 wg ICD-10, u których stosowano jednocześnie ezetymib i jedną z refundowanych statyn, oszacowano liczebność populacji docelowej na 366 chorych.

Na podstawie odpowiedzi uzyskanych od ankietowanych ekspertów klinicznych liczebność populacji docelowej należy przyjąć na poziomie około 6 tys. chorych rocznie. Wartość ta nie uwzględnia kryterium w postaci „brak zdarzeń sercowo-naczyniowych w historii pacjenta”, a zatem należy przyjąć, że przedstawione oszacowanie ma charakter maksymalny.

Koszt brutto terapii trwającej 3 miesiące dla populacji o wielkości od 366 do 6 000 chorych:

- Repatha (ewolokumab)
  - według Obwieszczenia MZ: od 2,5 mln do 41 mln PLN brutto
  - według ocenianego zlecenia MZ: [REDAKTOWANE]
- Praluent (alirokumab)
  - według Obwieszczenia MZ: od 2,7 mln do 44 mln PLN brutto
  - według zlecenia MZ dot. alirokumabu (BIP 41/2020): [REDAKTOWANE]

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia 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:

- PTK 2019 – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (tłumaczenie wytycznych europejskich)

- ESC/EAS 2019 – Grupa Robocza do spraw leczenia dyslipidemii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (wytyczne europejskie)
- AHA/ACC 2018 – American Heart Association oraz American College of Cardiology (wytyczne amerykańskie)

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi standardem postępowania w przypadku CAD lub chorób układu krążenia pochodzenia miażdżycowego jest leczenie maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn. Pacjenci kwalifikują się do grupy wysokiego ryzyka, w której celem terapeutycznym powinna być redukcja LDL-C o przynajmniej 50%. W przypadku nieosiągnięcia założonego celu, zalecane jest dołączenie ezetymibu. Wszystkie wytyczne rekomendują, aby u pacjentów obarczonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w sytuacji braku zadowalającego efektu leczenia maksymalnymi dawkami statyn w połączeniu z ezetymibem, rozpocząć dodatkowo leczenie inhibitorem enzymu PCSK9. Do tej grupy leków zalicza się ewolokumab i alirokumab.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.03.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.768.2020.1.SG), odnośnie przygotowania opinii sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu przewlekły zespół wieńcowy, wielonaczyniowa choroba wieńcowa (ICD-10 I25.0) 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 90/2020 z dnia 27 kwietnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu: przewlekły zespół wieńcowy, wielonaczyniowa choroba wieńcowa (ICD-10 I25.0) oraz opracowania nr OT.422.32.2020 pn. „Repatha (ewolokumab) we wskazaniu: przewlekły zespół wieńcowy, wielonaczyniowa choroba wieńcowa (ICD-10 I25.0) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” data ukończenia 23.04.2020 r.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*