Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2025 z dnia 21 lipca 2025 roku w sprawie oceny leku Repatha (evolocumabum) w ramach programu lekowego B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha (evolocumabum), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, GTIN: 05909991224370, w ramach wnioskowanego programu lekowego B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”.

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha (evolocumabum), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, GTIN: 05909991224370, w ramach ujednoliconego programu lekowego B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uważa, że program lekowy powinien zawierać jednolite kryteria kwalifikacji dla dwóch inhibitorów PCSK9 oraz inklisiranu.

Proponowane zmiany w kryteriach kwalifikacji obejmują:

a) dla pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym:

- *zmianę wartości progowej stężenia LDL-C na >55 mg/dl (1,4 mmol/l),*
- *skrócenie czasu wcześniejszego leczenia hipolipemizującego na: co najmniej 6-8 tygodni, w tym leczenia skojarzonego z ezetymibem przez minimum 1 miesiąc,*
- *uzupełnienie zapisów odnoszących się do nietolerancji statyn: „w przypadku objawów mięśniowych potwierdzony wynikiem w skali SAMS (9–11 pkt.)”*
- *dodanie innych stanów chorobowych / czynników ryzyka, tj.*
  - *cukrzyca typu 2 z poważnym uszkodzeniem narządowym*

  lub
  - *przewlekła choroba nerek z eGFR <30 ml/min/1,73 m2*

lub

- *lipoproteina (a) >50 mg/dL*

lub

- *potwierdzona diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. >8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network;*

b) dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH):

- *zróżnicowanie wartości progowej stężenia LDL-C na: LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) lub LDL-C >55 mg/dl (1,8 mmol/l) w przypadku współistnienia innego poważnego czynnika ryzyka (nadciśnienie tętnicze, otyłość, lipoproteina (a) >50 mg/dL, cukrzyca typu 2 z poważnym uszkodzeniem narządowym, przewlekła choroba nerek z eGFR <30 ml/min/1,73 m2,*
- *skrócenie czasu wcześniejszego leczenia hipolipomizującego na: co najmniej 6-8 tygodni, w tym leczenia skojarzonego z ezetymibem przez minimum 1 miesiąc,*

uzupełnienie zapisów odnoszących się do nietolerancji statyn: „w przypadku objawów mięśniowych potwierdzony wynikiem w skali SAMS (9–11 pkt.).

Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka:

Koszty terapii są wysokie, a skala potrzeb trudna do przewidzenia. Nie można wykluczyć, że do programu kwalifikowana będzie coraz większa liczba pacjentów, do rozważenia wprowadzenie mechanizmu typu cap.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha (evolocumabum). Ewolokumab wiąże się wybiórczo z PCSK9 przez co 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 prowadzi do zmniejszenia stężenia frakcji LDL cholesterolu w surowicy krwi. Dowody naukowe i oparte o te dowody wytyczne wskazują, że zastosowanie ww. terapii zmniejsza śmiertelność w grupie pacjentów z dużym ryzkiem i ekstremalnie wysokim ryzkiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Leczenie ewolokumabem obejmowałoby dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebytym zawale mięśnia sercowego, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu

lekowego „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (IDC-10: E78. 01, I21, I22, I24)".

Aktualnie, w ramach programu B.101 refundowane są trzy leki ukierunkowane na PCSK9 – alirokumab, ewolokumab i inklisiran.

Oceniany projekt nowego programu lekowego B.101 zakłada znaczne rozszerzenie wskazań do kwalifikowania chorych do leczenia ewolokumabem, w tym zmniejszenie progu stężenia LDL-C z >70 mg/dl do >55 mg/dl. Stworzy to możliwość włączania do programu znacznie większej liczby pacjentów. Należy dodać, że ten próg jest stale obniżany. W 2023 roku wynosił LDL-C >100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety, a w 2024 r. – LDL-C >70 mg/dl.

W swojej opinii z 2019 roku Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją leku Repatha (ewolokumab), w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej". Jednocześnie Rada uznała za zasadne opracowanie jednego programu lekowego „Leczenie pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną i/lub bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej", obejmującego dostępne w Polsce leki ukierunkowane na PCSK9.

W tym samym roku, Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uznał za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Odnalezione wówczas rekomendacje refundacyjne pozytywnie odnosiły się do finansowania ewolokumabu, jednak zawracały uwagę na wysokie koszty leczenia. Podobnie jak Rada Przejrzystości Prezes sugerował rozważenie jednego programu lekowego, obejmujący wnioskowany lek oraz alirokumab finansowany w hipercholesterolemii rodzinnej.

<u>Dowody naukowe</u>

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.

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.

Nie zidentyfikowano badań umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności ewolokumabu z alirokumabem oraz inklisiranem. W związku z tym, wnioskowanie oparto na 3 przeglądach systematycznych z metaanalizą sieciową (Zhang 2025, Jiang 2025 oraz Burnett 2022) wśród pacjentów z dyslipidemią (i/lub z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym w PS Burnett 2022). Wyniki metaanaliz wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej porównywanych leków w odniesieniu do redukcji stężenia LDL-C. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa również nie wykazały znamiennych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy pacjentami leczonymi alirokumabem, ewolokumabem oraz inklisiranem (Zhang 2025).

<u>Wytyczne kliniczne</u>

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) oraz polskie towarzystwa:

- *Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) dotyczące celów terapeutycznych w zakresie stężeń cholesterolu frakcji LDL w prewencji wtórnej zawałów serca z 2023 r.,*
- *Wytyczne Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL), Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRWP), Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), Polskiego Towarzystwa diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL), Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce z 2021 r.*

W opinii Ekspertów, proponowane zmiany kryteriów włączenia do programu lekowego w omawianym wskazaniu są zasadne i zgodne z aktualnymi wytycznymi. Ich implementacja powinna zostać uzupełniona o jasne mechanizmy monitorowania skuteczności terapii, aby zminimalizować ryzyko nadużyć i zapewnić efektywność kosztową programu. Istnieje ryzyko niewłaściwej kwalifikacji oraz możliwe nadużycia jakie mogą wiązać się z rozszerzeniem

kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.101. Wśród uwag Eksperci wymieniają, m.in. nadrozpoznawalność nietolerancji statyn (brak obiektywnych narzędzi do potwierdzania nietolerancji), nieadekwatną intensyfikację leczenia (zgłaszanie pacjentów do programu z pominięciem standardowego schematu eskalacji). Konsekwencją proponowanych zmian będzie znaczny wzrost kosztów refundacji.

Eksperci zgodnie opowiadają się za utrzymaniem wspólnych kryteriów kwalifikacji dla ewolokumabu, alirokumabu i inklisiranu, wskazując na ich porównywalną skuteczność kliniczną.

Problem ekonomiczny

Wyniki BIA wskazują, że rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, zgodnie z przedłożonym wnioskiem, spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. Prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego wyniosą w wariancie z RSS [redacted] zł w I roku analizy, [redacted] zł w II roku analizy oraz [redacted] zł w III roku obowiązywania decyzji refundacyjnej (wariant podstawowy), natomiast w wariancie bez RSS koszty inkrementalne wyniosą odpowiednio [redacted] zł, [redacted] zł i [redacted] zł.

Rekomendacje refundacyjne

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Repatha jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W [redacted] krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Główne argumenty decyzji

- *Wyniki badań klinicznych, wytyczne towarzystw oraz opinie ekspertów wskazują na brak różnic w skuteczności klinicznej leków ukierunkowanych na PCSK9.*
- *Nie ma uzasadnienia, aby dostępne w Polsce leki ukierunkowane na PCSK9 stosowane były w kilku odrębnych populacjach.*
- *Duża niepewność co do wpływu na budżet płatnika.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.19.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego B.101. »Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)«", data ukończenia: 15 czerwca 2025 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie ekspertów przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

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. 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 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)[1] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).*

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

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