

Opinia nr 146/2020

z dnia 6 listopada 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu: choroba serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy (ICD-10: I25.0) – stan po przebyłym zawale, 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 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu: choroba serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy (ICD-10: I25.0) – stan po przebyłym zawale, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).

Mimo iż jako podstawowe rozpoznanie wskazano chorobę serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy, to należy zauważyć, że z dużym prawdopodobieństwem jest ona konsekwencją schorzenia współistniejącego, tj. hipercholesterolemii rodzinnej. Ta jednostka chorobowa prowadzi do rozwoju miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych. Wobec powyższego jako wskazanie podstawowe należałoby rozpatrywać hipercholesterolemię rodzinną, zaś chorobę sercowo-naczyniową jako wtórną do rozpoznania podstawowego.

Polskie wytyczne dotyczące terapii hipercholesterolemii rodzinnej 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 160mg/dl (4,2 mmol/l).

Zdefiniowane w aktualnie funkcjonującym programie lekowym kryteria włączenia pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną do terapii inhibitorami PCSK9 są zgodne z polskimi wytycznymi klinicznymi. We wcześniejszej ocenie leku Repatha we wskazaniu

hipercholesterolemia rodzinna 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).

Ponadto, funkcjonujący program lekowy określa również kryteria kwalifikacji dla pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, które w ocenianym przypadku nie zostały spełnione, zaś wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu przewlekłego zespołu wieńcowego, choroby wieńcowej i choroby serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy rekomendują inhibitory PCSK9 tylko u pacjentów obciążonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym w sytuacji braku zadowalającego efektu leczenia maksymalnymi dawkami statyn w połączeniu z ezetymibem.

Należy także wskazać, że terapia w ocenianym wskazaniu 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, mimo iż wnioskowane leczenie jest zalecane przez wytyczne kliniczne, a dowody naukowe wskazują na jego efektywność w populacji szerszej niż wnioskowana.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Repatha (ewolokumab), roztwór do wstrzykiwań, wstrzykiwacz á 140 mg, we wskazaniu: choroba serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy (ICD-10: I25.0) – stan po przebytych zawałach, 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 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu oceniane wskazanie wiąże się z hipercholesterolemią rodzinną (potwierdzona mutacja w genie LDLR) oraz przewlekłym zespołem wieńcowym stan po zawałach serca STEMI ściany przedniej z jednoczesnym leczeniem interwencyjnym (implantacja stentu). Wykazano również dodatni wywiad rodzinny w tym zakresie oraz nadciśnienie tętnicze.

Z informacji przekazanych w zleceniu wynika, że rozpoznano hipercholesterolemię rodzinną, jednak kwalifikacja do funkcjonującego dotychczas programu lekowego B.101 „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)” nie jest możliwa prawdopodobnie z powodu zbyt niskiego poziomu LDL-C. W ww. programie lekowym kwalifikujące stężenie LDL-C określone było na poziomie >160 mg/dl (4,1 mmol/dl) pomimo stosowania diety i intensywnego leczenia statynami, natomiast u pacjenta, którego dotyczy wniosek w ostatnim badaniu parametr ten był na poziomie 124 mg/dl.

Z dniem 21 października 2020 r. program B.101 zmienił się w program pt. „Leczenie inhibitorami PCSK-9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”, jednak pacjent prawdopodobnie nie kwalifikuje się do niego z uwagi na niespełnienie kryterium dot. czasu od zawału serca diagnozowanego inwazyjnie. Program wskazuje, że zawał musiałby on wystąpić do 12 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego, zaś w informacjach do zlecenia wskazano na dłuższy okres (około 6 lat). W nowym programie kryterium włączenia do terapii pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego dla stężenia LDL-C zostało obniżone (LDL-C >100 mg/dl (2,5 mmol/l)).

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.

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 European Society of Cardiology, 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 niezakończonym 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, azwiększenie 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.

W zleceniu MZ wskazano również na problem występowania hipercholesterolemii, tj. zwiększonego stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) w osoczu. Hipercholesterolemia rodzinna to choroba dziedziczna autosomalnie dominująca. Wywołana jest mutacjami w genie kodującym receptor LDL. W postaci homozygotycznej receptor LDL jest całkowicie nieaktywny, co prowadzi do rozwoju miażdżycy we wczesnym dzieciństwie. Postać heterozygotyczna wiąże się z łagodniejszym przebiegiem, gdyż połowa receptorów LDL funkcjonuje prawidłowo, a w konsekwencji miażdżycy pojawia się w późniejszym wieku w stosunku do postaci homozygotycznej. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z hipercholesterolemią rodzinną pomiędzy 20 i 39 rokiem życia jest 100-krotnie większa niż w ogólnej populacji. 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 niefarmakologiczne obejmujące zmianę stylu życia (stosowanie odpowiedniej diety oraz aktywności fizycznej).

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują: alirokumab (ALI). Substancja ta była finansowana w programie lekowym „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)” oraz

aktualnie jest finansowany w programie lekowym „Leczenie inhibitorami PCSK-9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)“.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Repatha zawiera substancję czynną ewolokumab (EVO), który 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) napowierzchni hepatocytów, zapobiegając rozkładowi LDLR przy udziale PCSK9.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Repatha jest wskazana 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.
- w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej.
- u 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.

Biorąc pod uwagę fakt, iż u analizowanego pacjenta, stosującego statynę w maksymalnej tolerowanej dawce, wskazano na chorobę serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy oraz przebyty w przeszłości zawał serca, wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku Repatha wymienionym wyżej w trzecim podpunkcie.

Lek Repatha był finansowany w programie lekowym „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)“ oraz aktualnie jest finansowany w programie lekowym „Leczenie inhibitorami PCSK-9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)“.

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

Do analizy klinicznej włączono publikację Mu 2020 stanowiącą 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. Umożliwił on porównanie pośrednie EVO vs ALI w zakresie profilu lipidowego dla pełnej populacji badanej, oraz porównanie bezpośrednie ALI vs PLC oraz EVO vs PLC dla istotnych klinicznie punktów końcowych (m. in. zdarzenia sercowo-naczyniowe, wystąpienie zgonu) dla pełnej populacji przeglądu. Dodatkowo przedstawiono meta-analizy dla grupy pacjentów, u których stosowano leczenie ewolokumabem lub alirokumabem w ramach prewencji wtórnej, tj. u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe (jest to populacja bardziej zbliżona do

wnioskowanej). Okres follow-up w przeglądzie Mu 2020 wynosił dla poziomu lipidów: od 12 do 78 tyg. dla EVO i od 12 do 52 tyg. dla ALI, zaś dla zdarzeń niepożądanych od 12 do 112,7 tyg. dla EVO i od 12 do 277,3 tyg. dla ALI.

Skuteczność

Populacja prewencji wtórnej (EVO vs PLC, ALI vs PLC)

Ochronny wpływ leczenia ewolokumabem i alirokumabem w porównaniu do placebo na wystąpienie złożonego punktu końcowego MACE (ang. major adverse cardiovascular events; zgon z przyczyn sercowych, zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilna dusznica z hospitalizacją, zastoinowa niewydolność serca z hospitalizacją, rewaskularyzacja wieńcowa z powodu niedokrwienia, nowe zachorowanie na cukrzycę) był zauważalny u pacjentów z historią uprzednich zdarzeń sercowo-naczyniowych a różnice były istotne statystycznie:

- grupa stosująca ewolokumab: ryzyko względne (ang. relative risk) wynosiło $RR = 0,86$ (95% CI: 0,80, 0,92);
- grupa stosująca alirokumab: $RR = 0,88$ (95% CI: 0,82, 0,95).

Leczenie ewolokumabem zmniejszało istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia:

- zawału serca: $RR = 0,73$ (95% CI: 0,65, 0,82),
- udaru: $RR = 0,79$ (95% CI: 0,66, 0,94),
- zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej z powodu niedokrwienia: $RR = 0,78$ (95% CI: 0,72, 0,86).

Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie ryzyka w pozostałych punktach w populacji w prewencji wtórnej leczonej EVO w porównaniu do placebo, obejmujących: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon z przyczyn sercowych, wystąpienie zastoinowej niewydolności serca wymagającej hospitalizacji, wystąpienie niestabilnej dusznicy bolesnej wymagającej hospitalizacji, wystąpienia nowego zachorowania na cukrzycę.

Leczenie technologią alternatywną - alirokumabem - w porównaniu do placebo zmniejszało istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia:

- zgonu z jakiegokolwiek przyczyny: $RR = 0,85$ (95% CI: 0,74, 0,98),
- zawału serca: $RR = 0,87$ (95% CI: 0,78, 0,96),
- udaru: $RR = 0,73$ (95% CI: 0,57, 0,93),
- zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej z powodu niedokrwienia: $RR = 0,88$ (95% CI: 0,80, 0,97),
- niestabilnej dusznicy bolesnej wymagającej hospitalizacji: $RR = 0,62$ (95% CI: 0,41, 0,93).

Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie ryzyka w pozostałych punktach w populacji w prewencji wtórnej leczonej ALI, obejmujących: zgon z przyczyn sercowych, wystąpienie zastoinowej niewydolności serca wymagającej hospitalizacji, wystąpienia nowego zachorowania na cukrzycę.

Populacja pełna przeglądu (EVO vs PLC, ALI vs PLC)

Leczenie zarówno alirokumabem, jak i ewolokumabem w porównaniu do komparatora (placebo) było związane z niższym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego MACE.

Leczenie ALI istotnie statystycznie zmniejszało także ryzyko wystąpienia niestabilnej dusznicy bolesnej wymagającej hospitalizacji ($RR = 0,61$ (95% CI: 0,41, 0,92)), natomiast leczenie EVO zmniejszało ryzyko wystąpienia zawału serca ($RR = 0,73$ (95% CI: 0,65, 0,82)).

Zarówno w przypadku EVO i ALI nie zaobserwowano istotnego zmniejszenia ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (wynik dla ALI na granicy istotności statystycznej), zgonu z przyczyn sercowych oraz ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca wymagającej hospitalizacji.

Profil lipidowy (porównanie pośrednie EVO vs ALI)

W publikacji przeprowadzono porównanie pośrednie wpływu stosowania ewolokumabu w rekomendowanych dawkach i alirokumabu w maksymalnej zalecanej dawce na profil lipidowy pacjentów.

Ewolokumab przyjmowany co 2 tygodnie w dawce 140 mg wywierał istotnie statystycznie silniejszy wpływ na zmniejszenie poziomu LDL-C niż 150 mg alirokumabu co 2 tygodnie pod względem zmiany bezwzględnej średniej ważonej różnicy (ang. weighted mean differences) (WMD = -0,36 (95% CI: -0,71, 0,01) i zmiany procentowej (WMD = -19,53 (95% CI: -32,02, -7,04)). 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 (wyrażonego zmianą procentową) niż alirokumab. Autorzy opisują, iż ewolokumab w analizowanej dawce wpływał ochronnie na poziom cholesterolu HDL-C w porównaniu z alirokumabem (wynik istotny statystycznie WMD = 7,42; (95% CI: 4,14, 10,69)). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zmianach procentowych poziomu ApoA1, TG i Lp(a) między alirokumabem a ewolokumabem.

Ewolokumab w dawce 420 mg co 2 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 obniżeniem poziomu cholesterolu nie-HDL-C (WMD = -12,21 (95% CI: -22,02, -2,40)).

Bezpieczeństwo

W publikacji Mu 2020 przeprowadzono analizę zdarzeń niepożądanych w podgrupach w zależności od rodzaju stosowanego leku (wszystkie badania włączone do przeglądu, w populacji szerszej niż wnioskowana).

Raportowano, iż zarówno leczenie alirokumabem, jak i ewolokumabem istotnie statystycznie zwiększało ryzyko reakcji w miejscu wstrzyknięcia (alirokumab: RR = 1,67 (95% CI: 1,45, 1,92); ewolokumab: RR = 1,37 (95% CI: 1,15, 1,62)). W porównaniu pośrednim ALI vs EVO nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie w odniesieniu do ryzyka reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

W ramach przeprowadzonej metaanalizy zaobserwowano, iż alirokumab wykazywał istotnie statystycznie zmniejszenie liczby poważnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia (TESAE) (RR = 0,94 (95% CI: 0,90, 0,99)). Poza tym nie zaobserwowano żadnej innej korelacji między leczeniem przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9 a zwiększonym występowaniem zdarzeń niepożądanych.

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.

W stanowisku przedstawionym w raporcie Repatha OT.422.32.2020 dotyczącym przewlekłego zespołu wieńcowego, wielonaczyniowej choroby wieńcowej (ICD10: I25.0) ekspert wskazuje: „Korzyści zdrowotne: uniknięcie 1 zdarzenia sercowo-naczyniowego przy leczeniu do 30 chorych (NNT <30) – Banach M, Penson PE: Cardiovascular Research 2019; 115:e26-e31.” Powołuje się również na korzystne wyniki badania FOURIER wśród podgrupy bardzo wysokiego ryzyka.

Ograniczenia

- brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ewolokumabu i alirokumabu;
- dostępne porównanie pośrednie EVO vs ALI w przeglądzie systematycznym Mu 2020 jest porównaniem w szerszej populacji niż wnioskowana;
- porównanie w subpopulacji prewencji wtórnej nie obejmuje wszystkich punktów końcowych ocenianych w ramach przeglądu;
- meta-analiza dla pacjentów leczonych ewolokumabem w ramach prewencji wtórnej została przeprowadzona w oparciu o dwa badania kliniczne FOURIER oraz GLAGOV, w których odsetek pacjentów po zawale serca w historii wynosił odpowiednio w przybliżeniu 80% oraz 35% z pełnej populacji badania;
- nie odnaleziono badań skuteczności praktycznej odpowiadającym kryteriom włączenia.

Efektywność technologii alternatywnych

Efektywność alirokumabu przedstawiono na podstawie przeglądu Mu 2020 we wcześniejszej części niniejszej opinii.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt 3-miesięcznej terapii ewolokumabem wynosi:

- Według wniosku załączonego do zlecenia MZ: ██████████ zł brutto;
- Według obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020 r.: 6 842,79 zł brutto.

Koszt 3-miesięcznej terapii alirokumabem wynosi wg obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020 r.: 7 273,38 zł brutto.

Ograniczenia

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewność związaną z ceną leku w zależności od źródła danych. Ponadto oszacowań dokonano jeszcze w oparciu o starsze obwieszczenie MZ (z 24.08.2020 r.), zaś według nowszego (z 21.10.2020 r.) cena hurtowa brutto opakowania leku Repatha spadła z 2 280,93 zł do 1 785,15 zł. Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku, gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty. Podobny spadek kosztów zaobserwowano dla komparatora – cena hurtowa brutto spadła z 2 424,46 zł do 1 867,02 zł.

Istnieje również niepewność dot. kosztów komparatora wynikająca z jego dawkowania - według ChPL Praluent wstrzykiwacz może być wykorzystany wyłącznie do jednorazowego użytku, co przy dawkowaniu 75 mg co 2 tyg. skutkowałoby utratą połowy zawartości wstrzykiwacza 150 mg i wiązałoby się z analogicznymi kosztami, jak w przypadku dawkowania 150 mg co 2 tyg. Zgodnie z danymi zawartymi w ChPL dostępne jest także opakowanie 2 x 75 mg, nie odnaleziono jednak danych kosztowych dla tego produktu, w związku z czym przeprowadzenie odpowiednich obliczeń w tym zakresie nie było możliwe.

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

W oparciu o dane przedstawione w raporcie OT.422.32.2020 dotyczącym stosowania leku Repatha w przewlekłym zespole wieńcowym, wielonaczyniowej choroby wieńcowej (ICD10: I25.0) można

założyć, że szacunkowa liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie 366 osób wg danych NFZ, lub ok. 6 tys. osób wg oszacowania eksperta.

Ze względu na to, iż założenia w oszacowaniu eksperta oparte były o charakterystykę pacjenta, którego dotyczył ówczesny wniosek, zdecydowano o zaprezentowaniu obliczeń dla liczebności populacji na podstawie danych NFZ.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 366 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ zł brutto (2 504 461,14 zł brutto wg ceny z obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020 r.).

Ograniczenia

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: ceny leku, liczby pacjentów czy czasu leczenia (ze względu na charakter choroby, leczenie prawdopodobnie będzie dłuższe niż wnioskowany okres).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono trzy dokumenty opisujące wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w leczeniu przewlekłego zespołu wieńcowego (CAD), choroby wieńcowej i choroby serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy:

- Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2019 będące tłumaczeniem wytycznych European Society of Cardiology - PTK 2019,
- European Atherosclerosis Society/European Society of Cardiology - ESC/EAS 2019,
- American Heart Association/American College of Cardiology - AHA/ACC 2018.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi standardem postępowania w przypadku CAD lub chorób układu krążenia pochodzenia miażdżycowego jest leczenie maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn. Pacjenci ci stanowią grupę 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 konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9. Do tej grupy leków zalicza się ewolokumab i alirokumab.

Dodatkowo poniżej przedstawiono wytyczne odnalezione na potrzeby oceny leku Repatha we wskazaniu hipercholesterolemia rodzinna (ICD-10 E78.01) (opinia nr 38/2020z dnia 24 kwietnia 2020 r.), wydane przez:

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

W odnalezionych wytycznych podkreślano, że w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej (FH) 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 heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (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 160mg/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.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.10.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2940.2020.1.SG), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Repatha (ewolokumab), roztwór do wstrzykiwań, wstrzykiwacz á 140 mg, we wskazaniu: choroba serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy (ICD-10: I25.0) – stan po przebyłym zawale, 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. 784, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 293/2020 z dnia 2 listopada 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu: choroba serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy (ICD-10: I25.0) – stan po przebyłym zawale oraz raportu nr OT.422.135.2020, Repatha (ewolokumab) we wskazaniu: choroba serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy (ICD-10: I25.0) – stan po przebyłym zawale, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.