



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Repatha (ewolokumab)
we wskazaniu:
choroba serca i naczyń krwionośnych w przebiegu
miażdżycy (ICD-10: I25.0) – stan po przebytych zawale,

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.135.2020

Data ukończenia: 29 października 2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Amgen Europe B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Amgen Europe B.V.) 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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Amgen Europe B.V..

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

ACC	American College of Cardiology
ACEI	inhibitor konwertazy angiotensynowej
ACS	ostry zespół wieńcowy (ang. acute coronary syndrome)
AHA	American Heart Association
ALI	alirokumab
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Apo (A/B)	apolipoproteina typu A lub B
CAD	przewlekły zespół wieńcowy (ang. coronary artery disease)
CCS	przewlekłe zespoły wieńcowe (ang. chronic coronary syndrome)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
EAS	European Atherosclerosis Society
ECS	European Society of Cardiology
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EVO	ewolokumab
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. high-density lipoprotein)
HeFH	heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. heterozygous familial hypercholesterolemia)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDL-C	Cholesterol-lipoproteina niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein cholesterol)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MACE	poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular events) złożony punkt końcowy na który składają się: zgon z przyczyn sercowych, zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilna dusznicza z hospitalizacją, zastoinowa niewydolność serca z hospitalizacją, rewaskularyzacja wieńcowa z powodu niedokrwienia, nowe zachorowanie na cukrzycę
MI	zawał mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
non-FH	hipercholesterolemia nierodzinna (ang. non- familial hypercholesterolemia)
OPA	Opinia Prezesa Agencji
ORP	Opinia Rady Przejrzystości
PCSK9	konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9
PLC	placebo
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
Q2W	co dwa tygodnie
Q4W	co cztery tygodnie
QM	raz w miesiącu
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekommendacja Prezesa Agencji

RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events)
TESAE	poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent serious adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
TC	cholesterol całkowity (ang. total cholesterol)
TG	trójglicerydy
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
WMD	średnia ważona różnicy (ang. weighted mean differences)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	11
2.3. Oceniana technologia.....	12
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	13
3.1. Przegląd Agencji	13
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	13
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	13
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	14
3.2. Dodatkowe informacje.....	19
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	20
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	21
6. Konkurencyjność cenowa	24
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	25
8. Piśmiennictwo	26
9. Załączniki.....	27
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	27

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 06.10.2020, znak PLD.4530.2940.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 07.10.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Repatha (ewolokumab), roztwór do wstrzykiwań, wstrzykiwacz 140 mg, we wskazaniu: choroba serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy (ICD-10: I25.0) – stan po przebyłym zawałe, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące pacjenta, którego dotyczy wniosek:

- 62-letni pacjent z przewlekłym zespołem wieńcowym, po przebyłym zawałe serca w 2014 roku z jednoczesnym leczeniem interwencyjnym (implantacja stentu do gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej);
- Bardzo silnie obciążony wywiad rodzinny (syn potwierdzona hipercholesterolemia rodzinna, zawał serca u syna wystąpił, u siostry wysokie stężenie cholesterolu, brat zmarł w wieku 41 lat z powodu zawału serca, drugi brat zmarł w 62 lat również z przyczyn sercowo-naczyniowych);
- U chorego w przeprowadzonych badaniach genetycznych potwierdzono obecność mutacji w genie LDLR, co jest przyczyną hipercholesterolemii rodzinnej;
- Rozpoznanie: Hipercholesterolemia rodzinna- mutacja w genie LDLR. Przewlekły zespół wieńcowy- stan po zawałe serca STEMI ściany przedniej z implantacją stentu do GPZ w dniu 14.04.2014 roku. Nadciśnienie tętnicze;
- Obecnie od ponad roku pacjent leczony maksymalną, tolerowaną dawką statyny - rosuwastatyny 40mg. W połączeniu z ezetymibem w dawce 10 mg od ponad miesiąca;
- Aktualny lipidogram z dnia 10.09.2020 roku na powyższym leczeniu: Cholesterol całkowity - 180 mg/dl, LDL - cholesterol - 124 mg/dl, Trójglicerydy - 105 mg/dl, HDL-C - 41 mg/dl.

Niniejszy produkt leczniczy był dotychczasowo oceniany w Agencji z zbliżonych wskazaniach dwukrotnie, w ramach RDTL w 2020 roku, oraz AWA w ramach programu lekowego w 2019 roku.

Problem zdrowotny

Przewlekłe zespoły wieńcowe (ang. chronic coronary syndrome, CCS) są obok ostrych zespołów wieńcowych (acute coronary syndrome, ACS) jedną z możliwych manifestacji choroby wieńcowej (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.

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 przebyłym 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.

Zgodnie z wytycznymi PTK 2019, duże ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych poddanych prewencji wtórnej oznacza roczne ryzyko zgonu z przyczyn sercowych $\geq 3\%$.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według stanowiska prof. dr hab. Krystiana Wita, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. kardiologii, przedstawionego w raporcie Repatha OT.422.32.2020 dotyczącym przewlekłego zespołu wieńcowego, wielonaczyniowej choroby wieńcowej (ICD10: I25.0), skutkiem następstw choroby są: przedwczesny zgon, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Dodatkowo prof. K. Wita wskazał: „Zgodnie z klasyfikacją bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w skali SCORE 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosi $\geq 10\%$. Skala SCORE nie obejmuje chorych na cukrzycę, którzy przy obecności innych czynników ryzyka z definicji należą do osób

b. wysokiego ryzyka. Zdecydowana większość chorych z uwagi na zmniejszenie wydolności układu krążenia, które zawsze towarzyszy wielonaczyniowej istotnej chorobie wieńcowej, będzie niezdolna do pracy, przy dodatkowym uwzględnieniu przewlekłego cierpienia, które przejawia się występującymi objawami bólów dławicowych. Oczywistym jest, że powyższe elementy zdecydowanie wpływają na obniżenie jakości życia”.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono przegląd systematyczny badań klinicznych *Mu 2020*. Przegląd ten posłużył również do przedstawienia danych dot. skuteczności technologii alternatywnej – alirokumabu.

Do przeglądu systematycznego *Mu 2020* włączano publikacje w szerszej populacji niż wnioskowana, jednak w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych (m. in. zdarzenia sercowo-naczyniowe, wystąpienie zgonu) przedstawiono dodatkowo 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 (porównania bezpośrednie EVO vs PLC, oraz ALI vs PLC). Biorąc pod uwagę powyższe, zdecydowano o przedstawieniu w pierwszej kolejności wyników w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych dla grupy prewencji wtórnej, ze względu na większe podobieństwo tej subpopulacji z wnioskowanym wskazaniem. Analiza dla pacjentów leczonych ewolokumabem w ramach prewencji wtórnej została przeprowadzona w oparciu o dwa badania kliniczne: FOURIER (>80% populacji z MI w historii) oraz GLAGOV (ok. 35% populacji po MI).

Dodatkowo w zakresie profilu lipidowego przedstawiono porównanie pośrednie EVO vs ALI dla pełnej populacji w badaniu, oraz analizę dla istotnych klinicznie punktów końcowych dla pełnej populacji przeglądu (porównanie bezpośrednie ALI vs PLC oraz EVO vs PLC) jednak należy mieć na uwadze, że wnioskowanie jest ograniczone również ze względu na to, iż jest to szersza populację niż ta której dotyczy wniosek.

Klinicznie istotne punkty końcowe

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

Ochronny wpływ leczenia ewolokumabem i alirokumabem w porównaniu do placebo na wystąpienie MACE (na który składają się: 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 (grupa stosująca ewolokumab: 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).

Leczenie ewolokumabem zmniejszało istotnie ryzyko wystąpienia zawału serca (RR = 0,73; 95% CI: 0,65, 0,82), udaru (RR = 0,79; 95% CI: 0,66, 0,94) oraz 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 (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 alirokumabem w porównaniu do placebo zmniejszało istotnie ryzyko wystąpienia zgon 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) a także zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej z powodu niedokrwienia i niestabilnej dusznicy bolesnej wymagającej hospitalizacji. Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie ryzyka w pozostałych punktach w populacji w prewencji wtórnej leczonej ALI, tj. 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; p = 0,017), 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 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. Autorzy opisują, 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). 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 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 porównaniu pośrednim ALI vs EVO nie stwierdzono istotnej różnicy (RR = 1,22; 95% CI: 0,97, 1,52; p = 0,084) w odniesieniu do ryzyka reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

W ramach przeprowadzonej metaanalizy zaobserwowano, iż alirokumab wykazywał istotny statystycznie zmniejszenie poważnych zdarzeń niepożądanych które wystąpiły w trakcie leczenia (TESAE) (RR = 0,94; 95% CI: 0,90, 0,99; p = 0,011). Poza tym nie zaobserwowano żadnej innej korelacji między leczeniem przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9 a zwiększonym występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Relacji 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.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

W ramach niniejszego opracowania przedstawiono 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 opracowane przez następujące towarzystwa: Polskie Towarzystwo Kardiologiczne z 2019 r. (tłumaczenie wytycznych European Society of Cardiology 2019) European Atherosclerosis Society/European Society of Cardiology z 2019 r. i American Heart Association/American College of Cardiology z 2018 r. 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. Żaden z tych leków nie jest obecnie refundowany w Polsce w ocenianym wskazaniu.

W związku z tym za technologię alternatywną w niniejszym opracowaniu przyjęto alirokumab. Efektywność technologii alternatywnej opisano w „Efektywność kliniczna i praktyczna”.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł brutto. Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ (6 842,79 zł brutto).

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest alirokumab (Praluent). Koszt 3-miesięcznej terapii tym lekiem wynosi: 7 273,38 zł brutto. Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano cenę leku pochodzącą z obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020, dawkowanie przyjęto na podstawie ChPL Praluent.

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.

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W oparciu o dane przedstawione w raporcie Repatha OT.422.32.2020 dotyczącym przewlekłego zespołu wieńcowego, 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.

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 wg ceny z obwieszczenia MZ).

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.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

Uwagi dodatkowe

Na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020 aktualnie produkt leczniczy Repatha jest refundowany w ramach programu lekowego „B.101 Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”. Z informacji przekazanych w zleceniu wynika, że pacjent ma zdiagnozowaną hipercholesterolemię rodzinną, jednak prawdopodobnie nie został zakwalifikowany do leczenia ze względu na niższy poziom LDL-C niż określono w kryteriach kwalifikacji. W ww. programie lekowym określono kwalifikujące stężenie LDL-C 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.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 06.10.2020, znak PLD.4530.2940.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 07.10.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach, przygotowanie 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 przebyłym zawale, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące pacjenta, którego dotyczy wniosek:

- 62-letni pacjent z przewlekłym zespołem wieńcowym, po przebyłym zawale serca w 2014 roku z jednoczesowym leczeniem interwencyjnym (implantacja stentu do gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej);
- Bardzo silnie obciążony wywiad rodzinny (syn potwierdzona hipercholesterolemia rodzinna, zawał serca u syna wystąpił, u siostry wysokie stężenie cholesterolu, brat zmarł w wieku 41 lat z powodu zawału serca, drugi brat zmarł w 62 lat również z przyczyn sercowo-naczyniowych);
- U chorego w przeprowadzonych badaniach genetycznych potwierdzono obecność mutacji w genie LDLR, co jest przyczyną hipercholesterolemii rodzinnej;
- Rozpoznanie: Hipercholesterolemia rodzinna- mutacja w genie LDLR. Przewlekły zespół wieńcowy- stan po zawale serca STEMI ściany przedniej z implantacją stentu do GPZ w dniu 14.04.2014 roku. Nadciśnienie tętnicze.
- Obecnie od ponad roku pacjent leczony maksymalną, tolerowaną dawką statyny - rosuwastatyny 40mg. W połączeniu z ezetymibem w dawce 10 mg od ponad miesiąca;
- Aktualny lipidogram z dnia 10.09.2020 roku na powyższym leczeniu: Cholesterol całkowity - 180 mg/dl, LDL - cholesterol - 124 mg/dl, Trójglicerydy - 105 mg/dl, HDL-C - 41 mg/dl

W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w zbliżonym wskazaniu co analizowane, we wskazaniu: przewlekły zespół wieńcowy, wielonaczyniowa choroba wieńcowa (ICD-10 I25.0) w ramach RDTL. Należy mieć na uwadze, że ocena dotyczyła wówczas 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”. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [ORP 90/2020, OPA 42/2020].

W 2019 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w zbliżonym wskazaniu co analizowane, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z [REDAKTOWANE]”. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka [RPA 112/2019], lub za zasadne w ramach opracowanego jednego programu lekowego „Leczenie pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną i/lub bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej” [SRP 112/2019].

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Przewlekłe zespoły wieńcowe (ang. chronic coronary syndrome, CCS) są obok ostrych zespołów wieńcowych (acute coronary syndrome, ACS) jedną z możliwych manifestacji choroby wieńcowej (coronary artery disease, CAD), charakteryzującą się mniejszą dynamiką zmian. Istotą choroby wieńcowej jest powstawanie blaszek miażdżycowych w tętnicach nasierdżiowych, 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 i/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.

Źródło: OT.422.32.2020

Epidemiologia

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.

Źródło: OT.422.32.2020

Rokowanie

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 (MI, ang. myocardial infarction) niezakończonych 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. Zaprzestanie palenia tytoniu poprawia rokowanie pacjentów z CCS, zmniejszając śmiertelność o 36% u osób, które zerwały z nałogiem. 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 przedstawionymi w opinii prof. dr hab. Krystiana Wita, obecnie zalecana docelowa wartość stężenia 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 <85 mg/dl.

Źródło: OT.422.32.2020

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Według stanowiska prof. dr hab. Krystiana Wita, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. kardiologii, przedstawionego w raporcie Repatha OT.422.32.2020¹ dotyczącym przewlekłego zespołu wieńcowego, wielonaczyniowej choroby wieńcowej (ICD10: I25.0), skutkiem następstw choroby są: przedwczesny zgon, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Dodatkowo prof. K. Wita wskazał: „Zgodnie z klasyfikacją bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w skali SCORE 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosi $\geq 10\%$. Skala SCORE nie obejmuje chorych na cukrzycę, którzy przy obecności innych czynników ryzyka z definicji należą do osób b. wysokiego ryzyka. Zdecydowana większość chorych z uwagi na zmniejszenie wydolności układu krążenia, które zawsze towarzyszy wielonaczyniowej istotnej chorobie wieńcowej, będzie niezdolna do pracy, przy dodatkowym uwzględnieniu przewlekłego cierpienia, które przejawia się występującymi objawami bólów dławicowych. Oczywistym jest, że powyższe elementy zdecydowanie wpływają na obniżenie jakości życia”.

¹ OT.422.32.2020 „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”

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Repatha]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Repatha (ewolokumab), roztwór do wstrzykiwań, wstrzykiwacz á 140 mg, opakowanie – 2 wstrzykiwacze
Wnioskowane wskazanie	choroba serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy (ICD-10: I25.0) – stan po przebyłym zawale
Wskazania zarejestrowane	<p><i>Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana</i></p> <p>Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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, a bo w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane. <p><i>Postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii</i></p> <p>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</p> <p>Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego</p> <p>Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z <u>rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych)</u> w celu zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny lub bez innych terapii zmniejszających stężenie lipidów lub,</u> samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.
Wnioskowane dawkowanie	140 mg co 2 tygodnie
Droga podania	Podanie podskórne
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Zgodnie z ChPL Repatha produkt ten jest zarejestrowany m.in. do stosowania w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny lub bez innych terapii zmniejszających stężenie lipidów 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. 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.

Na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020 aktualnie produkt leczniczy Repatha jest refundowany w ramach programu lekowego „B.101 Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”. Z informacji przekazanych w zleceniu (patrz rozdz. 2. Problem decyzyjny) wynika, że pacjent ma zdiagnozowaną hipercholesterolemię rodzinną, jednak prawdopodobnie nie został zakwalifikowany do leczenia ze względu na niższy poziom LDL-C niż określono w kryteriach kwalifikacji. W ww. programie lekowym określono kwalifikujące stężenie LDL-C 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.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania ewolokumabu w analizowanym wskazaniu wykonano przeszukanie w następującej bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.10.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z chorobą serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy, po przebyłym zawale	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Ewolokumab	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	Istotne klinicznie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	Badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności	Niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono przegląd systematyczny badań klinicznych *Mu 2020*. Przegląd ten posłużył również do przedstawienia danych dot. skuteczności technologii alternatywnej – alirocumabu.

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>Mu 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> granty z The National Science and Technology Major Projects for "Major New Drugs Innovation and Development" (2017ZX09304028006, 2017ZX09101001 i 2018ZX09201014), National Key R&D Program of China (2016YFC0904900), National Natural Science Foundation of China (81673509 i 81573504) oraz Natural Science Foundation of Beijing Municipality (7171012).</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> przegląd systematyczny 32 badań, z których 25 włączono do metaanalizy, dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów PCSK9 u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.</p> <p><u>Cel:</u> pełna ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych PCSK9 poprzez ocenę profilu lipidowego, zdarzeń niepożądanych i klinicznych punktów końcowych u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Pubmed, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov</p> <p><u>Data odciążenia wyszukiwania:</u> listopad 2019</p> <p><u>Włączone publikacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ewolokumab: Raal 2012, Hirayama 2014, Raal 2015, Raal 2015, Nicholls 2016, Kiyosue 2016, Sabatine 2017, Rosenson 2019, Lorenzatti 2019, Alirocumab: Stein 2012, Robinson 2015, Kereiakes 2015, Cannon 2015, Moriarty 2015, Bays 2015, Kastelein 2015, Ginsberg 	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym tj.: 1) <u>pacjenci, u których w przeszłości wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe (prewencja wtórna)</u>, 2) pacjenci, u których nie wystąpiły wcześniej zdarzenia sercowo-naczyniowe, jednak cechuje ich wysokie ryzyko tj.: cukrzyca typu 1 i 2, ciężka hipercholesterolemia (LDL-C \geq 190 mg/dL) lub hipercholesterolemia rodzinna lub 3) pacjenci, u których nie wystąpiły wcześniej zdarzenia sercowo-naczyniowe, jednakże posiadają oni wysokie 10-letnie skumulowane ryzyko ciężkiej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej; pacjenci leczeni przeciwciałem monoklonalnym PCSK9, w tym alirocumabem, ewolokumabem bądź bococizumabem, niezależnie od tego, czy był on stosowany w połączeniu z innymi lekami obniżającymi poziom lipidów czy nie. <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> inhibitory PCSK9: <ul style="list-style-type: none"> alirocumab w dawkach 150 mg, 200 mg, 300 mg Q4W lub 75 mg do 150 mg Q2W,

Badanie	Metodyka	Populacja
	2016, Farnier 2016, Teramoto 2016, Moriarty 2016, Leiter 2017, Koh 2018, Schwartz 2018, Muller-Wieland 2019 oraz wyniki nieopublikowanego badania – ODYSSEY EAST 2019 <u>Okres follow-up</u> Poziom lipidów <ul style="list-style-type: none"> • ewolokumab od 12 do 78 tyg. • alirokumab od 12 do 52 tyg. Zdarzenia niepożądane <ul style="list-style-type: none"> • ewolokumab od 12 do 112,7 tyg. • alirokumab od 12 do 277,3 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ ewolokumab, 70 mg, 140 mg Q2W, 280 mg, 350 mg, 420 mg Q4W, 420 mg QM, ○ bococizumab 150 mg Q2W <u>Komparator:</u> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, którzy otrzymali placebo lub inne leki obniżające poziom lipidów. <u>Punkty końcowe oceniane w badaniach:</u> <ul style="list-style-type: none"> • średnia lub procentowa zmiana wartości LDL-C i innych lipidów, • częstość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE), • inne zdarzenia niepożądane, • złożony punkt końcowy MACE (ang. major adverse cardiovascular events), • śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny. <u>Rodzaj badań:</u> w przeglądzie uwzględniono tylko RCT 2 i 3 fazy.
Skróty: Q2W – co dwa tygodnie, Q4W – co cztery tygodnie, QM – raz w miesiącu		

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 MI w historii wynosił odpowiednio w przybliżeniu 80% oraz 35% z pełnej populacji badania;
- nie odnaleziono badań skuteczności praktycznej odpowiadającym kryteriom włączenia.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu**Skuteczność**

Do przeglądu systematycznego *Mu 2020* włączano publikacje w szerszej populacji niż wnioskowana, jednak w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych (m. in. zdarzenia sercowo-naczyniowe, wystąpienie zgonu) przedstawiono dodatkowo 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 (porównania bezpośrednie EVO vs PLC, oraz ALI vs PLC). Biorąc pod uwagę powyższe, zdecydowano o przedstawieniu w pierwszej kolejności wyników w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych dla grupy prewencji wtórnej, ze względu na większe podobieństwo tej subpopulacji z wnioskowanym wskazaniem. Analiza dla pacjentów leczonych ewolokumabem w ramach prewencji wtórnej została przeprowadzona w oparciu o dwa badania kliniczne: FOURIER (>80% populacji z MI w historii) oraz GLAGOV (ok. 35% populacji po MI).

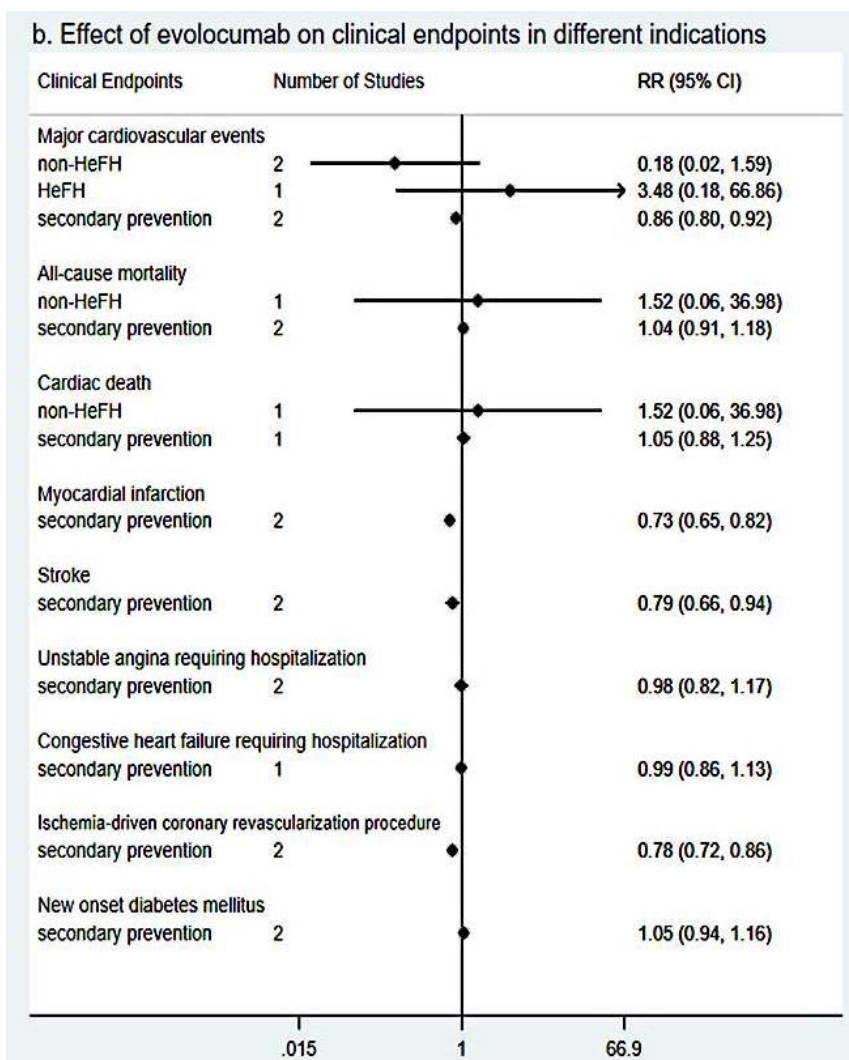
Dodatkowo w zakresie profilu lipidowego przedstawiono porównanie pośrednie EVO vs ALI dla pełnej populacji w badaniu, oraz analizę dla istotnych klinicznie punktów końcowych dla pełnej populacji przeglądu (porównanie bezpośrednie ALI vs PLC oraz EVO vs PLC) jednak należy mieć na uwadze, że wnioskowanie jest ograniczone również ze względu na to, iż jest to szersza populacja niż ta której dotyczy wniosek.

Klinicznie istotne punkty końcowe*Populacja prewencji wtórnej (EVO vs PLC, ALI vs PLC)*

Ochronny wpływ leczenia ewolokumabem i alirokumabem w porównaniu do placebo na wystąpienie MACE (na który składają się: 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 (grupa stosująca ewolokumab: 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). Leczenie ewolokumabem zmniejszyło istotnie ryzyko

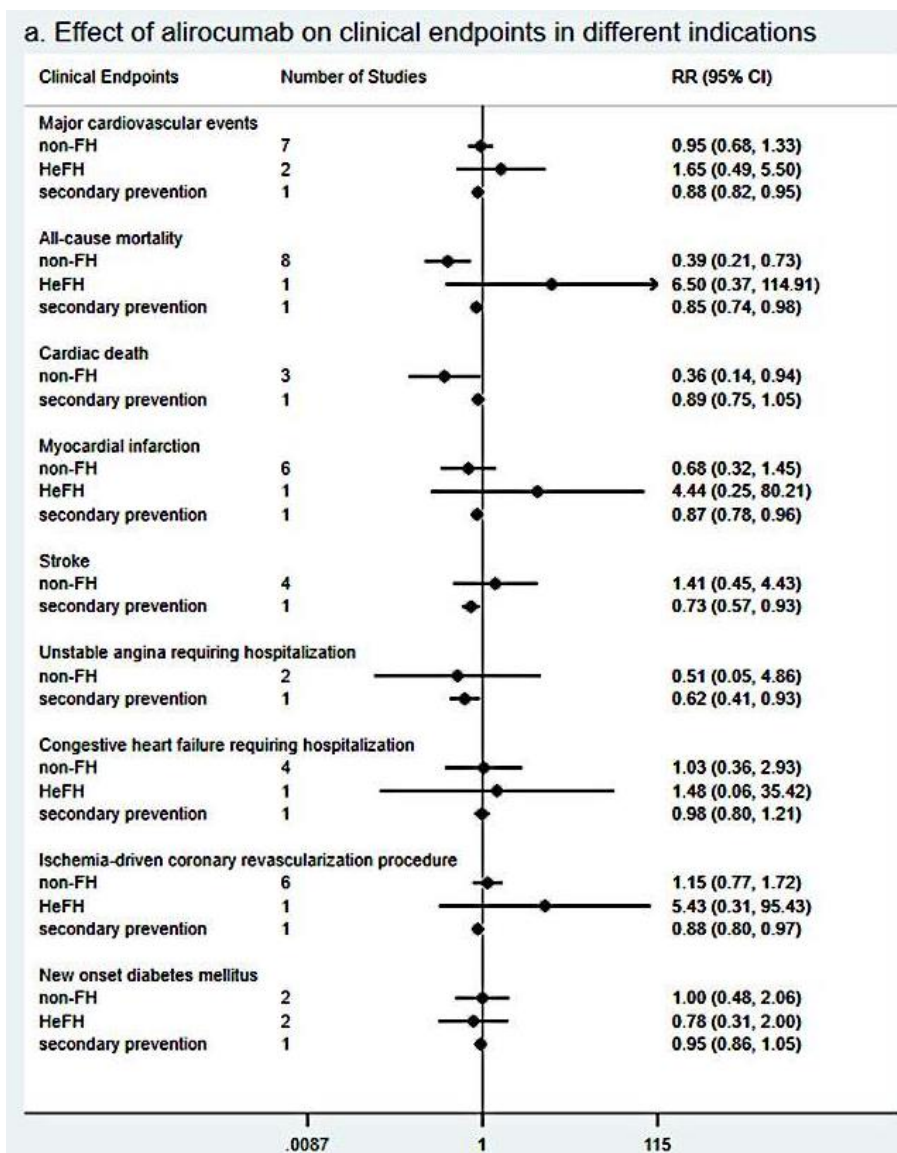
wystąpienie zawału serca (RR = 0,73; 95% CI: 0,65, 0,82), udaru (RR = 0,79; 95% CI: 0,66, 0,94) oraz zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej z powodu niedokrwienia (RR = 0,78; 95% CI: 0,72, 0,86). Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie ryzyka w pozostałych punktach w populacji w prewencji wtórnej leczonej EVO w porównaniu do placebo (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).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano na wykresach poniżej.



Rysunek 1. Wystąpienie klinicznie istotnych punktów końcowych w zależności od wskazania, w którym zastosowano inhibitor PCSK9 – EVO vs PLC; *secondary prevention* – populacja w której stosowano leczenie w prewencji wtórnej (non-FH – hipercholesterolemia nierodzinna, HeFH - heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna)

Leczenie alirokumabem w porównaniu do placebo zmniejszyło istotnie ryzyko wystąpienia zgon 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) a także zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej z powodu niedokrwienia i niestabilnej dusznicy bolesnej wymagającej hospitalizacji. Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie ryzyka w pozostałych punktach w populacji w prewencji wtórnej leczonej ALI, tj. zgon z przyczyn sercowych, wystąpienie zastoinowej niewydolności serca wymagającej hospitalizacji, wystąpienia nowego zachorowania na cukrzycę.

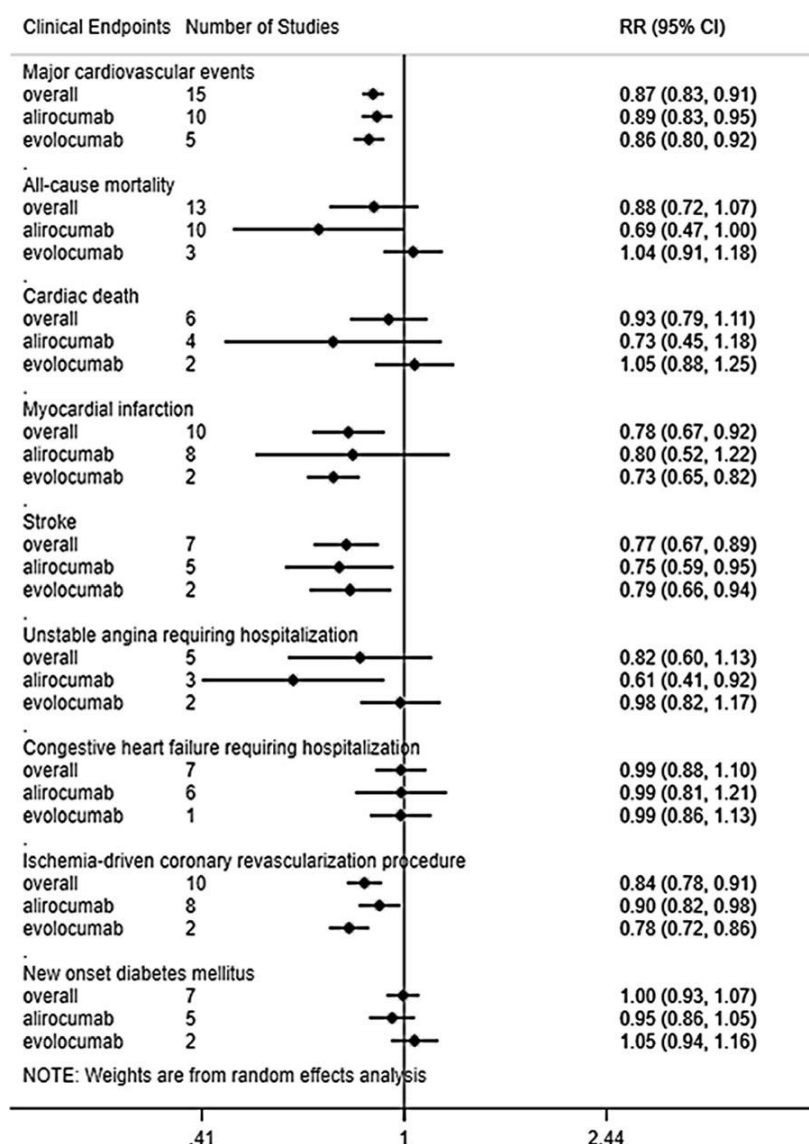


Rysunek 2. Wystąpienie klinicznie istotnych punktów końcowych w zależności od wskazania, w którym zastosowano inhibitor PCSK9 – ALI vs PLC; *secondary prevention* – populacja w której stosowano leczenie w prewencji wtórnej (non-FH – hipercholesterolemia nierodzinna, HeFH - heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna)

Populacja pełna z 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 alirokumabem istotnie statystycznie zmniejszyło także ryzyko wystąpienia niestabilnej dusznicy bolesnej wymagającej hospitalizacji (RR = 0,61; 95% CI: 0,41, 0,92; p = 0,017), natomiast leczenie ewolokumabem zmniejszyło ryzyko wystąpienie zawału serca (RR = 0,73; 95% CI: 0,65, 0,82). Zarówno w przypadku ewolokumabu i alirokumabu nie zaobserwowano istotnego zmniejszenia ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (wynik dla alirokumabu na granicy istotności statystycznej), zgonu z przyczyn sercowych oraz ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca wymagającej hospitalizacji.

Szczegóły przedstawia wykres poniżej.



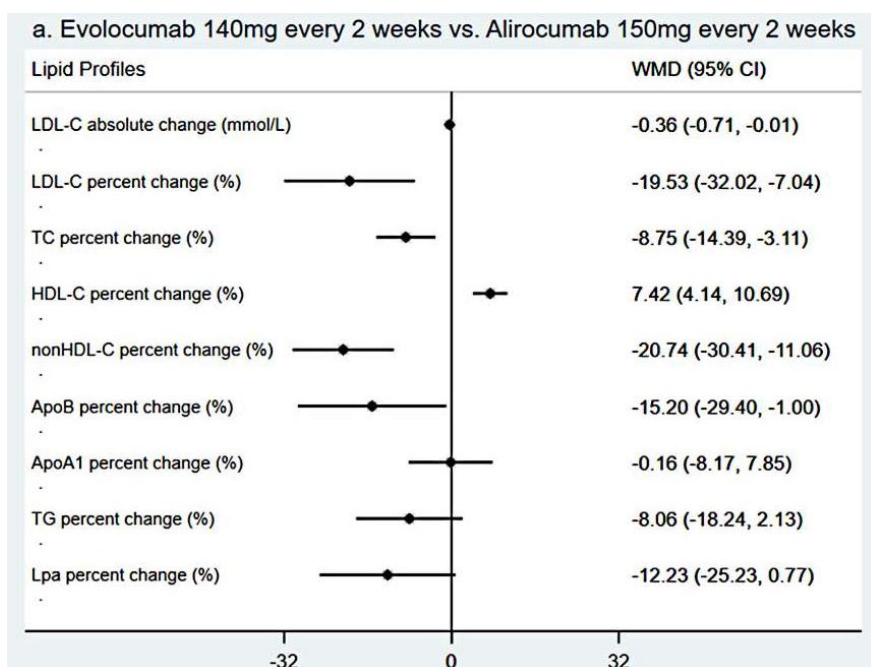
Rysunek 3. Związek pomiędzy stosowaniem różnych przeciwciał monoklonalnych PCSK9 z występowaniem klinicznie istotnych punktów końcowych. Wykres forest plot prezentuje częstość występowania głównych zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów stosujących przeciwciała PCSK9 vs. komparator. Wartość współczynników RR i ich 95% CI oszacowano przy użyciu modeli efektów losowych

Profil lipidowy (porównanie pośrednie EVO vs ALI)

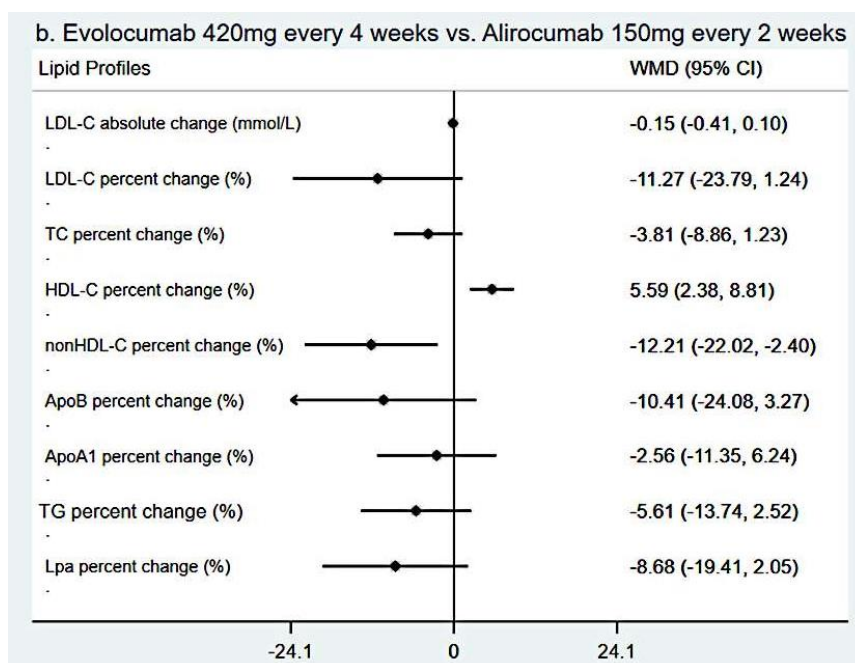
W publikacji *Mu 2020* przeprowadzono również porównanie pośrednie wpływu stosowania ewolokumabu w rekomendowanych dawkach i alirocumabu w maksymalnej zalecanej dawce na profil lipidowy pacjentów.

Ewolokumab przyjmowany co 2 tygodnie w dawce 140 mg wywierał względnie silniejszy wpływ na zmniejszenie poziomu LDL-C niż 150 mg alirocumabu 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 ApoB (p < 0,05) (wyrażonego zmianą procentową) niż alirocumab. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zmianach procentowych poziomu ApoA1 (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 alirocumabem a ewolokumabem. Należy również zauważyć, iż ewolokumab w analizowanej dawce wpływał ochronnie na poziom cholesterolu HDL-C w porównaniu z alirocumabem (WMD = 7,42; 95% CI; 4,14, 10,69).

Ewolokumab w dawce 420 mg co 2 tygodnie wykazywał podobną skuteczność w porównaniu z alirocumabem 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). Szczegóły przedstawiono na wykresach poniżej.



Rysunek 4. Porównanie pośrednie wpływu stosowania ewolokumabu w rekomendowanej dawce 140 mg co 2 tygodnie i alirocumabu w maksymalnej zalecanej dawce 150 mg co dwa tygodnie na profil lipidowy pacjentów



Rysunek 5. Porównanie pośrednie wpływu stosowania ewolokumabu w rekomendowanej dawce 420 mg co 4 tygodnie i alirocumabu w maksymalnej zalecanej dawce 150 mg co dwa tygodnie na profil lipidowy pacjentów

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 alirocumabem, jak i ewolokumabem istotnie zwiększało ryzyko reakcji w miejscu wstrzyknięcia (alirocumab: 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 porównaniu pośrednim ALI vs EVO nie stwierdzono istotnej różnicy (RR = 1,22; 95% CI: 0,97, 1,52; p = 0,084) w odniesieniu do ryzyka reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

W ramach przeprowadzonej metaanalizy zaobserwowano, iż alirocumab wykazywał istotny statystycznie zmniejszenie poważnych zdarzeń niepożądanych które wystąpiły w trakcie leczenia (TESAE) (RR = 0,94;

95% CI: 0,90, 0,99; $p = 0,011$). Poza tym nie zaobserwowano żadnej innej korelacji między leczeniem przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9 a zwiększonym występowaniem zdarzeń niepożądanych.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania zalecanych dawek są: 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%). Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii był spójny z profilem bezpieczeństwa wykazanym w populacji pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Do najczęściej występujących działań w miejscu wstrzyknięcia należały: zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia i opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia.

4. 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 prof. dr hab. Krystian Wita, Konsultant Wojewódzki w dz. kardiologii, przedstawionym w raporcie Repatha OT.422.32.2020 dotyczącym przewlekłego zespołu wieńcowego, wielonaczyniowej choroby wieńcowej (ICD10: I25.0) 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.

Analiza z badania FOURIER wśród podgrupy b. wysokiego ryzyka (8402 pacjentów) wykazała redukcję pierwotnego złożonego punktu końcowego o 20-21% w porównaniu do 5% redukcji u pozostałych chorych. Absolutna redukcja ryzyka w ciągu 3 lat wynosiła 3,4-3,6% (Sabatine MS i wsp.: Clinical Benefit od Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease. Circulation 2018; 138:756-766).

Na podstawie wyników badania FOURIER objawy uboczne rejestrowano u takiego samego odsetka badanych stosujących evolocumab, co stosujących placebo. Jedynie u 1,6% objawy niepożądane zmuszały do odstawienia leku. Wśród objawów niepożądanych należy wymienić reakcje skórne po iniekcjach, reakcje alergiczne, bóle mięśniowe i stawowe (5%) oraz pojawienie się cukrzycy (8,1%). Wszystkie wymienione obawy w podobnym odsetku były rejestrowane w grupie otrzymującej placebo. Evolocumab nie miał negatywnego wpływu na funkcje poznawcze (Roth EM: A safety evaluation of evolocumab. Expert Opinion on Drug Safety. 2018; 17:99-106)“.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 28.10.2020 przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne: <http://www.ptkardio.pl/>
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society of Cardiology: <https://www.escardio.org/>
 - European Atherosclerosis Society: <https://www.eas-society.org/>
- inne:
 - American Heart Association: <https://www.heart.org/>

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. Są to krajowe wytyczne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2019 będące tłumaczeniem wytycznych European Society of Cardiology 2019 oraz europejskie wytyczne European Atherosclerosis Society/European Society of Cardiology 2019 i amerykańskie American Heart Association/American College of Cardiology 2018.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTK 2019 (tłumaczenie wytycznych europejskich)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych</u></p> <p>Leczenie można uznać za optymalne, jeśli pozwala na satysfakcjonującą kontrolę objawów i zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym powiązanim z CCS przy maksymalnej współpracy ze strony chorego i minimalnej liczbie zdarzeń niepożądanych. Nie ma jednak uniwersalnej definicji optymalnego leczenia chorych z CCS, w związku z czym leczenie farmakologiczne musi być dostosowane do charakterystyki każdego pacjenta i jego preferencji.</p> <p>Dyslipidemię należy leczyć farmakologicznie oraz wdrażając zmiany stylu życia zgodnie z odpowiednimi wytycznymi. Uważa się, że chorzy z rozpoznaną CAD są obciążeni bardzo dużym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych i należy u nich rozważyć leczenie statynami niezależnie od stężenia LDL-C. Celem leczenia jest zmniejszenie stężenia LDL-C <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) lub przynajmniej o 50%, jeśli wyjściowo mieściło się w przedziale 1,8–3,5 mmol/l (70–135 mg/dl). Jeśli osiągnięcie takiego stężenia jest niemożliwe, można dodać do leczenia ezetymib, który – jak wykazano – zmniejsza stężenie cholesterolu i częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów po ACS lub z cukrzycą, choć nie wpływa na śmiertelność. Suplementy diety, na przykład fitosterole, mogą zmniejszać stężenie LDL-C w mniejszym stopniu, niewpływającym na rokowanie, jeśli stanowią uzupełnienie ćwiczeń, diety i kontroli masy ciała, które powinno się zalecać wszystkim pacjentom. Stosuje się je również u osób, które nie tolerują statyn i są z tego powodu obciążone zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Badania publikowane od 2015 roku wykazały, że inhibitory konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9; ewolokumab i alirokumab) są bardzo skuteczne w stabilnym zmniejszaniu stężenia cholesterolu, w tym LDL-C ≤1,3 mmol/l (50 mg/dl). W zakresie rokowania leki te wykazywały wpływ na zmniejszenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych, zwłaszcza niedokrwienych, przy niewie kim wpływie na śmiertelność lub pełnym brakiem takiego wpływu. Bardzo małe stężenia cholesterolu są dobrze tolerowane i związane z niewieloma zdarzeniami niepożądanymi.</p> <p>Wykazano, że atorwastatyna w dużych dawkach zmniejsza częstość zdarzeń sercowych w okresie okołozabiegowym u pacjentów poddawanych PCI, zarówno tych, którzy statyny nigdy nie otrzymywali, jak i tych, którzy ją stosują przewlekłe.</p> <p><u>Główne zalecenia dot. farmakoterapii w zapobieganiu zdarzeniom sercowym:</u></p> <p>Zaleca się stosowanie statyn u wszystkich pacjentów z CCS (I, A).</p> <p>Jeśli nie uzyskuje się docelowych stężeń lipidów przy stosowaniu statyn w maksymalnej tolerowanej dawce, zaleca się dołączenie ezetym bu (I, B).</p> <p>Jeśli nie uzyskuje się docelowych stężeń lipidów u pacjentów obciążonych bardzo dużym ryzykiem przy stosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyn w połączeniu z ezetymibem, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9 (I, A).</p> <p>Należy rozważyć stosowanie ACEI u pacjentów z CCS, którzy są obciążeni bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (IIa, A).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Klasa zaleceń:</u></p> <p>I – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne – zaleca się/jest wskazane</p> <p>II – dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</p> <p>Ila – dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu – należy rozważyć</p> <p>IIb – użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie – można rozważyć</p> <p>III – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe – nie zaleca się</p> <p><u>Poziom wiarygodności danych naukowych:</u></p> <p>A – dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz;</p> <p>B – dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji;</p> <p>C – uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.</p>
<p>ESC/EAS 2019 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia dyslipidemii w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego</u></p> <p>U pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w prewencji wtórnej zaleca się redukcję LDL-C $\geq 50\%$ wartości początkowej do wartości $< 1,4$ mmol/L (< 55 mg/dL) (I, A).</p> <p>Zaleca się stosowanie najwyższych tolerowanych dawek statyn w celu osiągnięcia celów odpowiednich dla poziomu ryzyka (I, A).</p> <p>Jeżeli docelowe stężenia lipidów nie są osiągnięte przy zastosowaniu najwyższych dawek statyn, zaleca się połączenie z ezetymibem (I, B).</p> <p>W prewencji wtórnej u pacjentów o bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym, którzy nie osiągnęli docelowego stężenia lipidów pomimo stosowania statyn i ezetymibu, zaleca się połączenie z inhibitorem PCSK9 w ramach prewencji wtórnej (I, A).</p> <p>U pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (tj. z miażdżycą lub innym poważnym czynnikiem ryzyka) i hipercholesterolemią rodzinną, którzy nie osiągnęli docelowego stężenia lipidów pomimo stosowania statyn i ezetymibu, zaleca się połączenie z inhibitorem PCSK9 (I, C).</p> <p><u>Klasa zaleceń:</u></p> <p>I – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne – zaleca się/jest wskazane</p> <p>II – dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</p> <p>Ila – dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu – należy rozważyć</p> <p>IIb – użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie – można rozważyć</p> <p>III – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe – nie zaleca się</p> <p><u>Poziom wiarygodności danych naukowych:</u></p> <p>A – dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz;</p> <p>B – dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji;</p> <p>C – uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.</p>
<p>AHA/ACC 2018 (USA)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w celu unormowania poziomu cholesterolu we krwi</u></p> <p>Wysokie dawki statyn są zalecane u pacjentów ≤ 75 r.ż. z kliniczną manifestacją miażdżycy** (m.in. z przebytą rewaskularyzacją) z jednoczesnym celem osiągnięcia $\geq 50\%$ redukcji poziomu LDL-C (I, A).</p> <p>U pacjentów z kliniczną manifestacją miażdżycy, dla których wysokie dawki statyn są przeciwwskazane lub wystąpiły u nich związane ze statynami działania niepożądane, zalecane są średnie dawki statyn w celu osiągnięcia redukcji poziomu LDL-C od 30% do 49% (I, A).</p> <p>Jeżeli pacjenci mają kliniczną manifestację miażdżycy i stosują najwyższe tolerowane dawki statyn oraz ocenia się ich ryzyko sercowo-naczyniowe jako bardzo wysokie, a poziom LDL-C przekracza 70 mg/dL ($\geq 1,8$ mmol/L), zasadne jest dodanie ezetymibu (IIa, B-R).</p> <p>Jeżeli u pacjentów z kliniczną manifestacją miażdżycy, u których ryzyko sercowo-naczyniowe ocenia się jako bardzo wysokie i rozważa się włączenie inhibitora PCSK9, leczenie powinno obejmować maksymalne tolerowane dawki statyn i ezetymib (I, B-NR).</p> <p>U pacjentów z kliniczną manifestacją miażdżycy, u których ryzyko sercowo-naczyniowe ocenia się jako bardzo wysokie i pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek leków hipolipemizujących stężenie LDL-C ≥ 70 mg/dL ($\geq 1,8$ mmol/L) lub stężenie nie-HDL-C ≥ 100 mg/dL ($\geq 2,6$ mmol/L), zasadne jest dodanie inhibitora PCSK9 po rozmowie lekarza z pacjentem na temat korzyści, bezpieczeństwa i kosztów (IIa, A).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Klasy zaleceń:</u></p> <p>I (silna) — korzyść >>> ryzyko; IIa (umiarkowana) — korzyść >> ryzyko; IIb (słaba) — korzyść ≥ ryzyko; III: brak korzyści (umiarkowana) — korzyść = ryzyko; III: szkodliwa (silna) — ryzyko > korzyść.</p> <p><u>Poziomy dowódów:</u></p> <p>A — Dowody wysokiej jakości, dane pochodzące z ≥1 RCT wysokiej jakości lub metaanaliz; B-R — Dowody umiarkowanej jakości, dane z ≥1 RCT lub metaanalizy RCT umiarkowanej jakości; B-NR — Dowody umiarkowanej jakości, dane z ≥1 dobrze zaprojektowanej nierandomizowanej próby klinicznej, badania obserwacyjnego, badania obejmującego rejestr lub metaanalizy powyżej wymienionych badań; C-LD — Dowody z nierandomizowanej próby klinicznej, badania obserwacyjnego lub badania obejmującego rejestr, przy czym powyżej wymienione badania posiadają ograniczenia odnośnie ich metodyki; C-EO — Opinia ekspertów na podstawie praktyki klinicznej.</p>
<p>*Wytyczne dostępne na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego są tłumaczeniem europejskich wytycznych European Society of Cardiology z 2019 roku</p> <p>**Kliniczna manifestacja miażdżycy obejmuje ostry zespół wieńcowy, przebyty zawał serca, stabilną lub niestabilną dusznicę bolesną, przebytą rewaskularyzację, udar, przemijający udar niedokrwienny albo choroby tętnic obwodowych pochodzenia miażdżycowego.</p> <p>Skróty: ACC – American College of Cardiology; EAS – European Atherosclerosis Society; AHA – American Heart Association; ESC – European Society of Cardiology; PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; ACEI – inhibitor konwertazy angiotensynowej; ACS – ostry zespół wieńcowy; CAD – choroba wieńcowa; CCS – przewlekły zespół wieńcowy; EKG – elektrokardiografia; FFR – cząstkowa rezerwa przepływu; iwFR – chwilowy gradient ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu; HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; LV – lewa komora; PCI – przeszskórna interwencja wieńcowa; PCSK9 – inhibitor konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9; b.d. – brak danych</p>	

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.

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują: alirokumab.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną, rozumianą jako aktywne leczenie będzie zastosowanie alirokumabu.

Skuteczność technologii alternatywnej przedstawiono na podstawie przeglądu *Mu 2020* w rozdziale 3. niniejszego opracowania.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Repatha, który jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego „B.101. Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”.

Tabela 5. Ceny i koszty produktów leczniczych Repatha i Praluent

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
Repatha (ewolokumab)		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	■■■■■ ^A	■■■■■ (brutto) ^A
według obwieszczenia MZ z dn. 24.08.2020	2 280,93 ^B	6 842,79 (brutto) ^B
Praluent (alirokumab)		
według obwieszczenia MZ z dn. 24.08.2020	2424,46	7 273,38 (brutto) ^B

^A podana we wniosku wartość brutto terapii

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ■■■■■ zł brutto. Koszt ten jest ■■■■■ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ (6 842,79 zł brutto).

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest alirokumab (Praluent). Koszt 3-miesięcznej terapii tym lekiem wynosi: 7 273,38 zł brutto. Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano cenę leku pochodzącą z obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020.

Dawkowanie dla technologii alternatywnej przyjęto na podstawie ChPL Praluent. Zgodnie z jego treścią dawka początkowa to zazwyczaj 75 mg podawane podskórnice co 2 tygodnie. U pacjentów wymagających większej redukcji stężenia LDL-C, leczenie można rozpocząć od dawki 150 mg co 2 tygodnie, lub 300 mg co 4 tygodnie. Możliwe jest dostosowanie dawki do maksymalnie 150 mg co 2 tygodnie. 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.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym obowiązującego RSS).

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.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W oparciu o dane przedstawione w raporcie Repatha OT.422.32.2020² dotyczącym przewlekłego zespołu wieńcowego, 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.

Dane z bazy NFZ przedstawiają liczbę pacjentów z rozpoznaniem I25.0 wg ICD-10, u których stosowano jednocześnie ezetymib i jedną z refundowanych statyn. Z przesłanych wówczas danych wynika, że w 2018 r. odnotowano 366 takich chorych (dane za lata 2016, 2017, 2019 uznano za niewiarygodne i odstępiono od ich analizy). Należy mieć na uwadze, że wskazana liczebność populacji docelowej jest zawyżona ze względu na brak możliwości określenia powodzenia stosowanej terapii.

Tabela 6. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt 3-miesięczny brutto terapii w populacji docelowej [PLN] na 366 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	████████ zł
wg obwieszczenia MZ z dn. 24.08.2020	2 504 461,14 zł

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 wg ceny z obwieszczenia MZ).

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).

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

² OT.422.32.2020 „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”

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Mu 2020 Mu G. et al., Efficacy and Safety of PCSK9 Monoclonal Antibodies in Patients at High Cardiovascular Risk: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of 32 Randomized Controlled Trials, *Adv Ther.* 2020 Apr;37 (4): 1496-1521

Rekomendacje kliniczne

AHA/ACC 2018 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, *Circulation.* 2019;139:e1082–e1143

ESC/EAS 2019 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk, *European Heart Journal* 2020; 41(1): 111–188

PTK 2019 Wytczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019), *Zeszyty Edukacyjne. Kardiologia Polska* 1/2020

https://ptkardio.pl/wytczne/35-wytczne_esc_dotyczace_rozpoznawania_i_leczenia_przewleklych_zespolow_wiencowych (ostatni dostęp: 28.10.2020)

Pozostałe publikacje

ChPL Praluent Charakterystyka Produktu Leczniczego Praluent (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 18.06.2020)

ChPL Repatha Charakterystyka Produktu Leczniczego Repatha (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 18.08.2020)

OPA 42/2020 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 (nr w BIP 76/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/076/REK/rdtl_42_2020_repatha_i25.0.pdf

ORP 90/2020 Opinia 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). (nr w BIP 76/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/076/ORP/U_17_121_200427_o_90_Repatha_ewolokumab_RDTL.pdf

OT.422.32.2020 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 (nr w BIP 76/2020)

RPA 112/2019 Rekomendacja nr 112/2019 z dnia 19 grudnia 2019r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z [REDACTED]”. (nr w BIP 239/2019) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/239/REK/RP_112_2019_Repatha.pdf

SRP 112/2019 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku w sprawie oceny leku Repatha (evolocumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów [REDACTED]”. (nr w BIP 239/2019) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/239/SRP/U_50_520_191216_s_112_Repatha_evolocumabum_w_ref.pdf

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 21.10.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
28	Search: #24 AND #11 Filters: Humans, English, Polish	390
27	Search: #24 AND #11 Filters: Humans, English	389
26	Search: #24 AND #11 Filters: Humans	412
25	Search: #24 AND #11	511
24	Search: #15 OR #23	734
23	Search: evolocumab[Title/Abstract] OR repatha[Title/Abstract] OR amg-145[Title/Abstract] OR amg 145[Title/Abstract]	601
15	Search: "evolocumab" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	413
11	Search: #1 OR #5	2,958,828
5	Search: ((atherosclero* OR arter* OR coronar* OR cardiovascular OR ischemi* OR myocardial) AND (disease* OR ischemi* OR infarction*)) OR (stroke OR atherosclerosis)	1,737,130
1	Search: (((("Atherosclerosis"[Mesh]) OR "Coronary Artery Disease"[Mesh]) OR "Coronary Disease"[Mesh]) OR "Myocardial Ischemia"[Mesh]) OR "Myocardial Infarction"[Mesh]) OR "Cardiovascular Diseases"[Mesh] Sort by: Most Recent	2,403,970