

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

EVOLOCUMABUM

INDICAȚIA:

Adjuvant al dietei la adulții cu hipercolesterolemie primară (hipercolesterolemie heterozigotă familială și non-familială) sau dislipidemie mixtă:

- în asociere cu o statină sau cu o statină și alte terapii hipolipemiante la pacienții care nu pot atinge valoarea țintă a LDL-C cu doza maximă tolerată de statină sau,
- singur sau în asociere cu alte terapii hipolipemiante la pacienții cu intoleranță la statine, sau la care este contraindicată o statină.

Data depunerii dosarului

06.09.2018

Număr dosar

6762

PUNCTAJ:70/55



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Evolocumabum
- 1.2. DC: Repatha 140 mg
- 1.3 Cod ATC: C10AX13
- 1.4. Data eliberării APP: 17.07.2015
- 1.5. Detinatorul de APP: Amgen Romania SRL
- 1.6. Tip DCI: nou
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Soluție injectabilă în pen preumplut
Concentrația	140 mg
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 2 penuri SureClick preumplute

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018 :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	1953 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	976,5 Lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Repatha

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Hipercolesterolemie, dislipidemie mixtă si hipercolesterolemie familiala homozigota	Hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă la adulți - 140 mg la interval de două săptămâni fie 420 mg o dată pe lună; ambele doze sunt echivalente clinic.	Tratament cronic

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Experiența cu Repatha la pacienții cu insuficiență renală severă (definită ca RFG_e < 30 ml/min și 1,73 m²) este limitată. Repatha trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată s-a observat o scădere a expunerii totale la evolucumab care poate duce la o scădere a efectului de reducere a LDL-colesterolului. De aceea la acești pacienți poate fi justificată o monitorizare atentă.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C clasificarea Child-Pugh) nu au fost incluși în studii. Repatha trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Evolocumabum a fost evaluat de autoritatea competentă franceză, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 5 septembrie 2018 : „indicat ca adjuvant al dietei la adulții cu hipercolesterolemie primară (hipercolesterolemie heterozigotă familială și non-familială) sau dislipidemie mixtă: • în asociere cu o statină sau cu o statină și alte terapii hipolipemiante la pacienții care nu pot atinge valoarea țintă a LDL-C cu doza maximă tolerată de statină sau, • singur sau în asociere cu alte terapii hipolipemiante la pacienții cu intoleranță la statine, sau la care este contraindicată o statină”.

Comisia consideră că beneficiul medical furnizat de REPATHA este **important** doar în asociere cu terapii hipolipemiante la:

- pacienți incluși în studiul FOURIER, adică pacienți adulți cu risc cardiovascular ridicat, cu hipercolesterolemie primară sau dislipidemie mixtă, cu boli cardiovasculare aterosclerotice stabilite prin istoricul de infarct miocardic, accident vascular cerebral sau accident vascular cerebral hemoragic și / sau simptomatic (prevenție secundară) și necontrolat (LDL-c $\geq 0,7$ g / L) în ciuda tratamentului optimizat, inclusiv cel puțin o statină la doza maximă tolerată;
- pacienți incluși în studiul REPATHA APHERESIS, adică pacienți adulți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, necontrolată de hipolipemiantele disponibile și care necesită afereza lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL).

Beneficiul medical este **insuficient** pentru a justifica managementul prin solidaritate națională în alte indicații ale populației "hipercolesterolemia primară și dislipidemia mixtă" cu boala cardiovasculară aterosclerotică, inclusiv REPATHA ca monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipemiante la:

- Pacienți intoleranți la statine sau la care statinele sunt contraindicate sau
- pacienți aflați în prevenție primară sau
- pacienți care nu au hipercolesterolemie asociată sau
- pacienții care nu primesc terapie adecvată hipolipemiantă .

2.2. NICE

Pe site-ul National Institute for Health and Care Excellence (NICE) a fost publicat raportul în 22 iunie 2016 pentru medicamentul evolocumabum care **este recomandat** ca o opțiune pentru tratarea hipercolesterolemiei primare sau a dislipidemiei mixte, numai dacă:

- Doza este de 140 mg la fiecare 2 săptămâni.
- Concentrațiile de lipoproteine cu densitate mică sunt în mod persistent peste pragurile specificate în tabelul 1, în ciuda terapiei maxime tolerate de reducerea lipidelor. Adică, fie a fost atinsă doza maximă, fie titrarea ulterioară este limitată de intoleranță (așa cum este definit în ghidul NICE privind hipercolesterolemia familială).
- Compania oferă evolocumab cu reducerea convenită în schema de acces a pacientului.

2.3. SMC

Repatha a fost evaluat de către The Scottish Medicines Consortium (SMC), iar raportul (SMC 1148/16) a fost publicat în data de 13 ianuarie 2017.

Medicamentul cu DCI Evolocumabum **este acceptat pentru utilizarea restricționată** în cadrul NHS la adulții cu hipercolesterolemie primară (hipercolesterolemie familială heterozigotă și non-familială) sau dislipidemie mixtă, ca adjuvant la dietă:

- în combinație cu o statină sau statină cu alte terapii de scădere a lipidelor la pacienții care nu pot atinge lipoproteine cu densitate joasă- obiective ale colesterolului (LDL-C) cu doză maximă tolerată de statină sau,
- singur sau în combinație cu alte terapii de scădere a lipidelor la pacienții care sunt intoleranți la statină sau pentru care este contraindicată o statină.

Restricția SMC: numai pentru utilizare specializată, când se administrează la o doză de 140 mg la fiecare două săptămâni, la pacienții cu risc cardiovascular ridicat, după cum urmează:

- pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HeFH) și LDL-C $\geq 5,0$ mmol / L pentru prevenirea primară a evenimentelor cardiovasculare sau,
- pacienți cu HeFH și LDL-C $\geq 3,5$ mmol / L pentru prevenirea secundară a evenimentelor cardiovasculare sau,
- pacienți cu risc ridicat din cauza evenimentelor cardiovasculare anterioare și LDL-C $\geq 4,0$ mmol / L sau
- pacienți cu recurent / boală polivalentă și LDL-C $\geq 3,5$ mmol / L.

2.4. IQWiG

Evolocumabum - amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar

Indicație terapeutică	ACT ^a	Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar
Pacienții pentru care <u>statinele reprezintă o opțiune^b</u>	Tratamentul medicamentos și dietetic <u>hipolipemiant maximum tolerat</u>	Nu a fost dovedit un beneficiu suplimentar
Pacienții pentru care tratamentul cu <u>statine</u> nu reprezintă o opțiune din cauza contraindicațiilor sau a evenimentelor adverse care limitează tratamentul ^b	Alte medicamente <u>hipolipemiante</u> (fibrati, schimbători de anioni, inhibitori ai absorbției colesterolului) ca <u>monoterapie</u> și regim dietetic <u>hipolipidic</u>	Nu a fost dovedit un beneficiu suplimentar
Pacienții pentru care au fost epuizate opțiunile medicamentoase și dietetice <u>hipolipemiante</u> , ca ultimă <u>instanță</u> în boala refractară	Afereza LDL, dacă este cazul, împreună cu tratamentul medicamentos <u>hipolipemiant concomitent</u>	Nu a fost dovedit un beneficiu suplimentar
a: Prezentarea ACT corespunzător specificat de G-BA. În cazurile în care compania, datorită specificației ACT de către G-BA, poate alege o terapie cu comparator din mai multe opțiuni, alegerea respectivă a companiei este indicată cu caractere albine. b: În conformitate cu prevederile specificate în limitările de prescriere pentru medicamente <u>hipolipemiante</u> eliberate pe bază de rețetă în Anexa III a Directivei farmaceutice. ACT: terapie cu comparator adecvat; G-BA: Comitet comun federal; LDL: <u>lipoproteine cu densitate scăzută</u>		

În concluzie, un beneficiu suplimentar al evolocumab în comparație cu ACT în tratamentul hipercolesterolemiei primare (heterozigotă familială sau non-familială) sau al dislipidemie mixte nu a fost dovedit pentru pacienții adulți pentru care tratamentul cu statine reprezintă o opțiune sau pentru pacienții pentru care un astfel de tratament nu reprezintă o opțiune sau pentru pacienții pentru care opțiunile medicamentoase și dietetice hipolipemiante au fost epuizate.

Evaluarea globală se abate de la cea a companiei, ceea ce a dus la indicarea unui beneficiu suplimentar necuantificabil atât pentru pacienții pentru care statinele reprezintă o opțiune, cât și pentru pacienții pentru care statinele nu reprezintă o opțiune.

G-BA decide asupra beneficiului suplimentar.

2.5. G-BA

Conform raportului G-BA publicat în data de 6 septembrie 2018 medicamentul Repatha a primit aviz pozitiv pentru rambursare în Germania pentru indicația "Adjuvant al dietei la adulții cu hipercolesterolemie primară (hipercolesterolemie heterozigotă familială și non-familială) sau dislipidemie mixtă:

- în asociere cu o statină sau cu o statină și alte terapii hipolipemiante la pacienții care nu pot atinge valoarea țintă a LDL-C cu doza maximă tolerată de statină sau,
- singur sau în asociere cu alte terapii hipolipemiante la pacienții cu intoleranță la statine, sau la care este contraindicată o statină".

Nu a demonstrat beneficiu terapeutic aditional fata de terapia comparatoare adecvata din Germania.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Evolocumabum este rambursat în 17 state membre ale Uniunii Europene în procent de 100%: Austria, Belgia, Bulgaria, Cehia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia, Marea Britanie, Olanda.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR PENTRU TRATAMENTUL HIPERCOLESTEROLEMIEI ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Conform informațiilor publicate în literatura de specialitate, opțiunile terapeutice în hipercolesterolemie sunt: statinele, ezetimibul și inhibitorii PCSK9.

Statinele au avut un impact semnificativ în tratamentul hipercolesterolemiei. În funcție de doze și de ingredientul activ, statinele pot reduce nivelurile LDL-C, în cazul multor pacienți, cu aproximativ 30%-60%, aducând în același timp un important beneficiu clinic de scădere a mortalității și morbidității cardiovasculare .

Într-o metaanaliză care a luat în considerare datele a 170.000 de pacienți tratați cu statine din 26 studii randomizate (metaanaliza CTT – Cholesterol Treatment Trialists Collaboration), reducerea relativă a riscului de evenimente majore cardiovasculare la 1 an a fost de 22% pentru fiecare 1 mmol/L (39 mg/dL) de reducere a LDL-C, reflectând scăderea semnificativă a mortalității cauzate de boala coronariană și alte cauze cardiovasculare. Deși statinele scad semnificativ nivelurile LDL-C și au revoluționat managementul hipercolesterolemiei, există pacienți care au nevoie în continuare de o reducere suplimentară, importantă a LDL-C, pentru a diminua riscul cardiovascular.

Ghidurile recente de tratament al hipercolesterolemiei recomandă atingerea anumitor *ținte LDL-C*, în funcție de riscul cardiovascular total. Statinele singure nu pot întotdeauna să aducă LDL-C la țintă și, în consecință, mulți pacienți rămân în continuare supuși unui risc cardiovascular crescut. În special, este vorba de:

- pacienți cu risc cardiovascular înalt și foarte înalt,
- pacienți intoleranți la statine,
- pacienți cu hipercolesterolemie familială,
- pacienți diabetici (pacienți cu risc înalt și foarte înalt).

Existența reacțiilor adverse cauzate de statine a devenit o preocupare medicală și trebuie recunoscută ca un impediment important în tratarea nivelurilor crescute de LDL-C. Intoleranța la statine este definită ca apariția unui simptom advers și/sau anormalități ale analizelor de laborator atribuite statinei. În cele mai multe cazuri, aceste anormalități sunt percepute de către pacient ca o interferență inacceptabilă în activitățile obișnuite (somn, muncă, timp liber și alte activități), ce conduc la decizia de a opri sau reduce doza de statine .

Se estimează că între 1% și 29% dintre pacienții care folosesc statine sunt parțial sau total intoleranți la statine.

Intoleranța totală la statine compromite puternic controlul LDL-C și rezultă în creșterea riscului pentru un eveniment cardiovascular. Aceasta este o necesitate medicală neacoperită importantă, care poate fi adresată prin opțiuni terapeutice bine tolerate și care nu conțin statine.

Ezetimib, atunci când este administrat împreună cu o statină, reduce suplimentar LDL-C cu 24% (comparativ cu statina singură) . În studiul IMPROVE-IT au fost incluși 18 000 pacienți cu sindrom coronarian acut recent (<10 zile) randomizați în 2 grupe: pacienți care au primit simvastatină plus ezetimib și pacienți care au primit simvastatină plus placebo. Studiul a arătat că adăugarea de ezetimib la tratamentul standard cu statină la pacienții cu sindrom coronarian acut și care aveau nivelul LDL-C în limitele recomandate de ghiduri a redus suplimentar riscul evenimentelor cardiovasculare.

Chiar și după administrarea asociată de statine și ezetimib, majoritatea pacienților cu risc cardiovascular înalt prezintă niveluri necontrolate de LDL-C.

Inhibitorii de PCSK9 reprezintă o nouă clasă terapeutică utilizată pentru reducerea suplimentară a LDL-C. Tratamentul cu inhibitori de PCSK9 reduce nivelul LDL-C cu aproximativ 45-60%, indiferent dacă sunt utilizați singuri sau în combinație cu o statină . Recent, două studii importante au arătat că scăderea LDL-C prin tratamentul cu inhibitori de PCSK9 în asociere cu statine reduce riscul de evenimente cardiovasculare majore (între 15-21%).

O analiză publicată în 2017 a comparat eficacitatea inhibitorilor de PCSK9 cu a statinelor în reducerea riscului de evenimente cardiovasculare . Aceasta a luat în considerare rezultatele studiilor de reducere a evenimentelor cardiovasculare majore realizate cu inhibitori de PCSK9 comparativ cu cele din metaanaliza CTT pentru statine. Analiza a arătat că reducerea riscului de evenimente cardiovasculare majore pentru fiecare 1 mmol/L de scădere a LDL-C cu inhibitori de PCSK9 este similară cu cea demonstrată pentru statine.

Pentru a fi relevantă, comparația s-a făcut luând în considerare durate similare de tratament. Astfel, tratamentul cu inhibitori de PCSK9 la pacienții cu risc cardiovascular înalt, și care nu își ating țintele terapeutice de LDL-C (care nu răspund la tratamentul cu statine și/sau ezetimib) a redus riscul de evenimente cardiovasculare majore, în primul an cu 11-16% pentru fiecare 1 mmol/L redus de LDL-C, ceea ce este aproape identic cu reducerea de 4-16% pentru fiecare 1 mmol/L a LDL-C observată în primul an de tratament în studiile cu statine. În al doilea an de tratament, reducerea riscului de evenimente cardiovasculare majore pentru fiecare 1 mmol/L de LDL-C a fost de 18-23% pentru inhibitorul de PCSK9, foarte asemănătoare cu reducerea de 22-25% din studiile cu statine.

Consensul Societății Europene de Cardiologie și al Societății Europene de Ateroscleroză din anul 2016 indică tratamentul cu anticorpi monoclonali anti-PCSK9 pentru următoarele categorii de pacienți:

1. pacienți cu risc foarte înalt – boală cardiovasculară aterosclerotică sau diabet zaharat cu afectare de organe țintă sau asociat cu un factor major de risc, la care sub terapia maximală cu statine și ezetimib LDL-C > 140 mg/dl; dacă boala aterosclerotică cardiovasculară este rapid progresivă (apariția unui nou sindrom coronarian acut, o nouă

procedură de revascularizare sau apariția unui eveniment vascular ischemic în 5 ani de la primul eveniment) și LDL-C > 100 mg/dl sub terapie maximală cu statine,

2. pacienți cu hipercolesterolemie familială severă fără boală cardiovasculară aterosclerotică sub terapie maximală cu statine și ezetimib și LDL-C > 200 mg/dl,
3. pacienți cu hipercolesterolemie familială și intoleranță la statine, aflați într-una din cele 2 categorii de mai sus.

Conform ghidului ESC/EAS, în managementul dislipidemiilor se recomandă 6 acțiuni pentru optimizarea tratamentului:

1. stratificarea populațiilor cu risc cardiovascular ce necesită tratament hipolipemiant în patru grupe de risc:
 - **risc foarte înalt:** boală cardiovasculară documentată, diabet zaharat cu afectare de organ *sau* un factor de risc major prezent, boală cronică de rinichi severă sau risc SCORE $\geq 10\%$ la 10 ani.
 - **risc înalt:** un singur factor de risc foarte crescut (hipercolesterolemie familială sau hipertensiune arterială), boală cronică de rinichi moderată, diabet zaharat fără afectare de organ *sau* un factor major de risc sau risc SCORE între $\geq 5\%$ și $< 10\%$ la 10 ani
 - **risc moderat:** risc SCORE între $\geq 1\%$ și $< 5\%$ la 10 ani
 - **risc scăzut:** risc SCORE $< 1\%$ la 10 ani
2. modificarea stilului de viață reprezintă baza prevenției bolilor cardiovasculare.
3. statinele ca terapie de primă linie.
4. atingerea țintelor LDL-C în funcție de grupele de risc cardiovascular.
5. ezetimib sau sechestranți de acizi biliari la pacienții cu intoleranță la statine sau la cei care nu-și ating țintele LDL-C sub tratament cu statine se recomandă.
6. inhibitorii de PCSK9 pot fi luati în considerare la pacienții cu risc foarte înalt cu intoleranță la statine sau cu niveluri persistente crescute LDL-C sub tratament cu doza maximă tolerate de statină în combinație cu ezetimib.

DATE PRIVIND COSTUL TERAPIEI

Compania solicitantă a precizat că pentru medicamentul Evolocumabum nu există în prezent, un comparator relevant pentru practica medicală din România care să îndeplinească toate condițiile pentru a fi considerat comparator, conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

5.1 Repatha este indicat ca adjuvant al dietei la adulții cu hipercolesterolemie primară (hipercolesterolemie heterozigotă familială și non-familială) sau dislipidemie mixtă în asociere cu o statină sau cu o statină și alte terapii hipolipemiante la pacienții care nu pot atinge valoarea țintă a LDL-C cu doza maximă tolerată de statină

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 1 –beneficiu important	15	
1.2. NICE/SMC – recomandare fără restricții comparativ cu RCP	15	
1.3. IQWiG/GBA- recomandare fără restricții comparativ cu RCP	15	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 17 țări	25	
3. Costurile terapiei	0	

TOTAL PUNCTAJ

70 puncte

5.2 Repatha este indicat ca adjuvant al dietei la adulții cu hipercolesterolemie primară (hipercolesterolemie heterozigotă familială și non-familială) sau dislipidemie mixtă singur sau în asociere cu alte terapii hipolipemiante la pacienții cu intoleranță la statine, sau la care este contraindicată o statină.

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1. HAS - BT 1 –insuficient	0	
1.2. NICE/SMC – recomandare fără restricții comparativ cu RCP	15	
1.3. IQWiG/GBA- recomandare fără restricții comparativ cu RCP	15	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 17 țări	25	
3. Costurile terapiei	0	
TOTAL PUNCTAJ	55 puncte	

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. 387/2015 care modifică și completează O.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Evolocumabum** pentru indicația „*Repatha este indicat ca adjuvant al dietei la adulții cu hipercolesterolemie primară (hipercolesterolemie heterozigotă familială și non-familială) sau dislipidemie mixtă: • în asociere cu o statină sau cu o statină și alte terapii hipolipemiante la pacienții care nu pot atinge valoarea țintă a LDL-C cu doza maximă tolerată de statină*” **înrunește punctajul de admitere condiționată** în **Lista** care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate și pentru indicația : « *ca adjuvant al dietei la adulții cu hipercolesterolemie primară (hipercolesterolemie heterozigotă familială și non-familială) sau dislipidemie mixtă singur sau în asociere cu alte terapii hipolipemiante la pacienții cu intoleranță la statine, sau la care este contraindicată o statină.*” **nu înrunește punctajul de includere** în **Lista** care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Evolocumabum având indicația „*Repatha este indicat ca adjuvant al dietei la adulții cu hipercolesterolemie primară (hipercolesterolemie heterozigotă familială și non-familială) sau dislipidemie mixtă: • în asociere cu o statină sau cu o statină și alte terapii hipolipemiante la pacienții care nu pot atinge valoarea țintă a LDL-C cu doza maximă tolerată de statină sau, • singur sau în asociere cu alte terapii hipolipemiante la pacienții cu intoleranță la statine, sau la care este contraindicată o statină.*”.

Raport finalizat la data de : 11.09.2019

Șef DETM

Dr. Farm .Pr. Felicia Ciulu-Costinescu