

## RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – evolocumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5658265	Repatha	1 Caneta pré-cheia, 1 ml, Solução injetável, 140 mg/ml	Amgen Europe, B.V.
5658273	Repatha	1 Caneta pré-cheia, 1 ml, Solução injetável, 140 mg/ml	Amgen Europe, B.V.

**Data de autorização:** 28/12/2018

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 3.7 Antidislipidémicos

**Indicações terapêuticas constantes do RCM:**

Hipercolesterolemia e dislipidemia mista:

Repatha é indicado em adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou na dislipidemia mista, como um complemento da dieta:

- em combinação com uma estatina ou uma estatina com outras terapêuticas antidislipidémicas em doentes incapazes de atingir os valores objetivo de LDL-C com a dose máxima tolerada de estatina ou,
- isolado ou em combinação com outras terapêuticas antidislipidémicas em doentes intolerantes a estatinas ou nos quais as estatinas estejam contraindicadas.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica:

Repatha é indicado em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com hipercolesterolemia familiar homozigótica em combinação com outras terapêuticas antidislipidémicas.

O efeito de Repatha na morbidade e mortalidade cardiovasculares ainda não foi determinado.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação:**

1- Repatha é indicado em adultos com hipercolesterolemia primária familiar heterozigótica, como um complemento da dieta:

- em combinação com uma estatina ou uma estatina com outras terapêuticas antidislipidémicas em doentes incapazes de atingir os valores objetivo de LDL-C com a dose máxima tolerada de estatina, que mantém níveis de LDL-C acima de 130 mg/dl;

2- Repatha é indicado em adultos com hipercolesterolemia primária como um complemento da dieta:

- em combinação com uma estatina ou uma estatina com outras terapêuticas antidislipidémicas em doentes incapazes de atingir os valores objetivo de LDL-C com a dose máxima tolerada de estatina, com risco cardiovascular alto ou muito alto, em prevenção secundária e com diabetes mellitus tipo II com um ou mais factores de risco, que mantêm níveis de LDL-C acima de 160 mg/dl;

3- Repatha é indicado em adultos com hipercolesterolemia primária como um complemento da dieta:

- em combinação com uma estatina ou uma estatina com outras terapêuticas antidislipidémicas em doentes incapazes de atingir os valores objetivo de LDL-C com a dose máxima tolerada de estatina, com risco cardiovascular alto ou muito alto, em prevenção secundária com ou sem diabetes mellitus tipo II, que mantêm níveis de LDL-C acima de 190 mg/dl;

4- Repatha é indicado em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com hipercolesterolemia familiar homozigótica em combinação com outras terapêuticas antidislipidémicas.

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** – todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

Nota 1: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

Nota 2: Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

## 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Existe sugestão de valor terapêutico acrescentado do evolocumab na população com hiperlipidemia primária ou dislipidemia mista (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica). Na população de hipercolesterolemia familiar homozigótica, embora a evidência disponível seja muito limitada, o evolocumab apresenta valor terapêutico acrescentado em relação às alternativas disponíveis.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Repatha no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	<p>Evolocumab liga-se seletivamente à PCSK9 evitando que a PCSK9 em circulação se ligue ao recetor de lipoproteínas de baixa densidade (LDLR) na superfície das células do fígado, evitando assim a degradação do LDLR mediada pela PCSK9. O aumento dos níveis de LDLR no fígado resulta em reduções associadas do LDL-colesterol sérico (LDL-C).</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Comparador selecionado</b>	Terapêutica antilipidémica otimizada com estatinas, com ou sem ezetimibe
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p>Foi avaliada a evidência sobre a eficácia e segurança comparativa do evolocumab, submetida pelo titular de A.I.M. para as indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação, incluindo 8 estudos:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- O estudo randomizado RUTHERFORD-2, controlado com placebo, em dupla ocultação, que avaliou o efeito do evolocumab em doentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica</li><li>- Os estudos MENDEL-2, LAPLACE-2, GAUSS-2, DESCARTES e OSLER, randomizados, controlados com placebo, avaliaram o efeito de evolocumab em diferentes populações com hipercolesterolemia primária não familiar e dislipidemia mista;</li><li>- O estudo FOURIER randomizado, controlado com placebo, que avaliou o efeito do evolocumab em doentes de muito alto risco cardiovascular com c-LDL não</li></ul>

controlado com a terapêutica otimizada;

- O estudo randomizado TESLA Parte B, controlado com placebo, que avaliou o efeito do evolocumab em doentes com hipercolesterolemia familiar homocigótica. O evolocumab foi seguro em todos os estudos.

Na população com hiperlipidemia primária ou dislipidemia mista, o evolocumab reduziu os níveis de LDL-colesterol em pelo menos 60% em relação a placebo, e em cerca de 40% em relação a 10 mg/dia de ezetimibe, tanto em estudos de curta duração (12 semanas) como em estudos de mais longa duração (48 a 52 semanas). Reduções do LDL-colesterol da mesma magnitude observam-se igualmente em doentes não medicados com estatinas, medicados com estatinas de forma moderada ou medicados com estatinas de forma intensiva.

Na população com hiperlipidemia primária ou dislipidemia mista, o evolocumab reduziu os níveis de colesterol não HDL, colesterol total, ApoB e LP(a), aumentando o c-HDL. Não existe prova de benefício do evolocumab ao nível de triglicéridos e ApoA1.

Verificou-se que o estudo FOURIER foi um estudo realizado numa população em prevenção secundária que não tinha atingido os níveis de LDL alvo, sendo um estudo desenhado para determinação da eficácia do evolocumab nos *end points* clínicos.

Neste estudo, o evolocumab reduziu significativamente o risco do *end point* primário composto (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, AVC, hospitalização devido a angina instável ou revascularização coronária) em comparação com terapêutica *standard of care* ao longo de um seguimento mediano de 2,2 anos. Este *end point* de avaliação MACE alargado ocorreu em 1.344 doentes (9,8%) no grupo evolocumab e em 1.563 doentes (11,3%) no grupo placebo (*hazard ratio*, 0,85; IC 95%, 0,79 a 0,92;  $p < 0,001$ ).

Ao longo de uma mediana de 2,2 anos, evolocumab reduziu significativamente o risco do principal *end point* secundário (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio ou AVC) em 20%. Este *end point* ocorreu em 816 doentes (5,9%) no grupo evolocumab e em 1.013 doentes (7,4%) no grupo placebo (*hazard ratio* = 0,80; IC 95%: 0,73, 0,88;  $p < 0,001$ ).

Verificou-se que não existiu diferença significativa na mortalidade cardiovascular, na taxa de angina instável com necessidade de hospitalização, nem na taxa de insuficiência cardíaca com necessidade de hospitalização. Assim, não existe demonstração de benefício adicional do evolocumab em relação aos *outcomes*

mortalidade cardiovascular, taxa de angina instável com necessidade de hospitalização ou taxa de insuficiência cardíaca com necessidade de hospitalização.

A taxa de enfarte agudo do miocárdio apresentou uma média de 3,4% no braço do evolocumab e 4,6% no braço do placebo. O HR para o EAM foi de 0,73 (IC 95%, 0,65 a 0,82),  $p < 0,001$ . Assim, existe demonstração de benefício adicional do evolocumab em relação ao *outcome* EAM.

A taxa de revascularização coronária apresentou uma média de 5,5% no braço do evolocumab e 7,0% no braço do placebo. O HR para a revascularização coronária foi de 0,78 (IC 95%, 0,71 a 0,86),  $p < 0,001$ . Assim, existe demonstração de benefício adicional do evolocumab em relação ao *outcome* revascularização coronária.

A taxa de AVC isquémico ou AIT apresentou uma média de 1,7% no braço do evolocumab e 2,1% no braço do placebo. O HR para o AVC/AIT foi de 0,77 (IC 95%, 0,65 a 0,92),  $p = 0,003$ . Assim, existe demonstração de benefício adicional do evolocumab em relação ao *outcome* AVC/AIT.

Notou-se que no estudo OSLER-1, a 4 anos, a redução de c-LDL com o evolocumab foi mantida constante, demonstrando eficácia mantida a médio prazo.

Notou-se ainda que a magnitude do benefício de evolocumab na redução do risco de eventos coronários major, AVC e revascularização coronária urgente durante os anos 1 a 2 de tratamento é consistente com o benefício observado durante o mesmo período de tratamento com estatinas. Estas observações estão em conformidade com a relação vastamente aceite entre a redução dos níveis de c-LDL e a diminuição de eventos CV demonstrada na meta-análise do CTTC.

Assim, os dados do estudo FOURIER validam a descida do c-LDL com o evolocumab como um *end point* sub-rogado válido, demonstrando que uma descida do c-LDL é correspondida com uma melhoria consistente do *outcome* clínico.

Na população com hipercolesterolemia familiar homocigótica, embora a evidência disponível seja muito limitada, o evolocumab apresenta valor terapêutico acrescentado em relação às escassas alternativas disponíveis.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Termos de  
comparação

Evolocumab + Estatinas (de intensidade moderada a alta) associadas ou não ao ezetimibe vs Estatinas (de intensidade moderada a alta) associadas ou não ao

	ezetimibe (10 mg diários). As Estatinas nesta condição são atorvastatina ( $\geq 40$ mg/dia), rosuvastatina ( $\geq 20$ mg/dia) e sinvastatina (80 mg/dia).
<b>Tipo de análise</b>	Análise de custo-efetividade e custo-utilidade
<b>Vantagem económica</b>	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

## 5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento Repatha
2. Raal FJ et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 331-340.
3. Koren MJ et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolaemia. The MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2531-2540.
4. Robinson JG et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolaemia. The LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014. 311: 1870-1882.
5. Stroes E et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance. The GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2541-2548.
6. Blom DJ et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia (DESCARTES trial). *N Engl J Med* 2014; 370: 1809-1819.
7. Sabatine MS et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events (OSLER trial). *N Engl J Med* 2015; 372: 1500-1509.
8. Koren MJ et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia. Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiology* 2017.
9. Sabatine MS et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-22.
10. Raal FJ et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 341-350.