

**Ewolokumab (Repatha®)
w leczeniu
heterozygotycznej
hipercholesterolemii rodzinnej**

Analiza racjonalizacyjna



Warszawa

2018

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Amgen Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Amgen Sp. z o.o.,
ul. Domaniewska 50
02-672 Warszawa
tel.:+48 22 581 30 00
fax:+48 22 581 30 01

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Amgen Sp. z o.o.,
ul. Domaniewska 50
02-672 Warszawa
tel.:+48 22 581 30 00
fax:+48 22 581 30 01

Cytowanie:

[REDACTED] Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, 2018.

Spis treści

Spis treści	4
1 Wstęp	5
2 Cel analizy	8
3 Wyniki analizy wpływu na budżet.....	9
4 Proponowane rozwiązanie	11
5 Metody.....	12
6 Wyniki analizy racjonalizacyjnej.....	13
7 Podsumowanie.....	14
Spis tabel.....	16
Spis ilustracji.....	17
Piśmiennictwo	18

1 Wstęp

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122 poz. 696) analiza racjonalizacyjna powinna być przedkładana w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.¹ Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

W zakresie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych (w wąskim rozumieniu tych zapisów) można zidentyfikować następujące rozwiązania:

1. Likwidacja jednej lub więcej grup limitowych.
2. Zmiana definicji jednej lub więcej grup limitowych (redukcja liczby preparatów objętych grupą limitową, utworzenie nowej grupy limitowej, połączenie grup limitowych).
3. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych.
4. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych niestanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych w sposób, który spowodowałby, że leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne, których dotyczyłaby redukcja ceny detalicznej stałyby się podstawą limitów w swoich grupach limitowych.
5. Zmiana poziomu odpłatności pacjenta dla grupy limitowej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych na wyższy w stosunku do obecnie obowiązującego.

Analizując wymienione wyżej warianty można wyszczególnić rozwiązania, w których uwolnienie środków publicznych wiąże się ze wzrostem kosztów po stronie:

- pacjentów,
- podmiotów odpowiedzialnych,
- obu wymienionych wyżej grup.

Do rozwiązań wiążących się ze wzrostem kosztów po stronie pacjentów należą rozwiązania opisane w punktach 1 i 5. Również rozwiązanie opisane w punkcie 2 związane z redukcją liczby preparatów objętych grupą limitową niesie ze sobą znaczne ryzyko zwiększenia kosztów po stronie pacjenta.

Do rozwiązań wiążących się ze wzrostem kosztów po stronie podmiotów odpowiedzialnych należy rozwiązanie opisane w punkcie 2 (wycofanie preparatu), przy czym należy podkreślić, że w tym przypadku również istnieje ryzyko zwiększenia kosztów po stronie pacjenta (np. w przypadku, w którym pacjenci są przywiązani do leku, który został skreślony z listy refundacyjnej).

Pozostałe zaproponowane rozwiązania prowadzą w konsekwencji do obniżenia limitu w grupie limitowej (lub zwiększenie poziomu odpłatności pacjenta), przy czym konsekwencje (wzrost kosztów tj. w tym wypadku redukcja zysków) w założeniu powinny dotyczyć głównie podmiotów odpowiedzialnych zakładając, że pacjenci z definicji będą wybierali leki o niższych cenach. W przypadku istnienia innego niż cena mechanizmu wpływającego na preferencje pacjentów, przywiązanie do poszczególnych preparatów, których ceny są wyższe od preparatów stanowiących limit w grupie, przy obniżonym limicie będzie skutkowało zwiększeniem kosztów również po stronie pacjenta.

Opracowanie mechanizmu bazującego na rozwiązaniu wyłącznie z zakresu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrobów medycznych, który spowoduje uwolnienie środków publicznych bez negatywnych konsekwencji dla pacjentów jest ograniczone. Jedynym mechanizmem, który nie powinien wpływać na wzrost kosztów po stronie pacjentów jest obniżenie cen wszystkich preparatów refundowanych w obrębie danej grupy limitowej. Przy czym należy podkreślić, że obniżenie cen wszystkich preparatów może nieproporcjonalnie w stosunku do cen detalicznych niektórych preparatów zmniejszyć limit w stopniu skutkującym wzrostem kosztów po stronie pacjenta.

Mając na uwadze opisane wyżej mechanizmy dot. uwolnienia środków publicznych należy podkreślić, że z praktycznego punktu widzenia, obniżenie ceny preparatu znajdującego się obecnie na liście refundacyjnej bądź usunięcie go z tej listy jest utrudnione ze względu na obowiązujące przepisy ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W myśl ustawy (art. 33):

1. Minister właściwy do spraw zdrowia uchyla decyzję administracyjną o objęciu refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, w przypadku:

1) stwierdzenia braku deklarowanej skuteczności terapeutycznej;

2) stwierdzenia ryzyka stosowania niewspółmiernego do efektu terapeutycznego;

3) podważenia wiarygodności i precyzji oszacowań kryteriów, o których mowa w art. 12 pkt 3-10;

4) gdy zobowiązanie, o którym mowa w art. 25 pkt 4, nie zostanie dotrzymane w zakresie dotyczącym zapewnienia ciągłości dostaw lub rocznej wielkości dostaw, i nastąpi niezaspokojenie potrzeb świadczeniobiorców.

Minister Zdrowia podejmuje również decyzję o skróceniu czasu obowiązywania decyzji o refundacji lub zmianie ceny urzędowej w oparciu o wniosek, do którego złożenia uprawniony jest Wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego, podmiot uprawniony do importu równoległego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne, wytwórca wyrobów medycznych, jego autoryzowany przedstawiciel, dystrybutor albo importer, w rozumieniu ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. Nr 107, poz. 679), a także podmiot działający na rynku spożywczym).

W związku z powyższym, wykonanie analizy racjonalizacyjnej pokazującej rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych, ograniczają przepisy, które warunkują uwolnienie tych środków decyzją wielu podmiotów, na które Wnioskodawca nie ma wpływu.

Ograniczenia formalne oraz trudne do przewidzenia mechanizmy i strategie rynkowe poszczególnych podmiotów, skutkują przyjęciem szeregu założeń. Stąd zaproponowane rozwiązanie racjonalizacyjne, niezależnie od jego typu, powinno być interpretowane zawsze w kontekście powyższych ograniczeń i przyjętych założeń.

2 Cel analizy

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wykazała, że finansowanie ze środków publicznych ewolokumabu (Repatha®) w leczeniu dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C > 160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego) związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.²

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązania, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego w wysokości odpowiadającej dodatkowym kosztom finansowania ewolokumabu (Repatha®) w kolejnych latach.

3 Wyniki analizy wpływu na budżet

Scenariusz istniejący zdefiniowano jako brak stosowania ewolokumabu w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną heterozygotyczną. Przyjęto, że wszyscy chorzy są leczeni statynami i ezetymibem, a dodatkowo niewielka część chorych (zgodnie z danymi NFZ) poddawana jest zabiegowi LDL-aferezy.

W scenariuszu nowym przyjęto wprowadzenie finansowania ewolokumabu w populacji dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami w wnioskowanego programu lekowego).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyłącznie kosztów nabycia ewolokumabu, kosztów podania i monitorowania leczenia ewolokumabem oraz kosztów i częstości wykonywania LDL-aferezy. Założono, że pozostałe koszty, w tym związane ze stosowaniem statyn i ezetymibu nie różnicują scenariusza istniejącego i nowego, a tym samym nie będą wpływać na budżet płatnika.

Ze względu na wnioskowane finansowanie ewolokumabu w ramach programu lekowego (poziom odpłatności: bezpłatny) oraz brak dopłaty pacjenta do hospitalizacji związanych z LDL-aferezą, analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Perspektywę wspólną uwzględniono jedynie w ramach analizy wrażliwości. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji.

Liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku. Założono stopniową kwalifikację chorych do leczenia ewolokumabem (chorzy będą leczeni średnio przez połowę roku).

Niepewne parametry dotyczące liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego.

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania ewolokumabu ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych w ramach programu lekowego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wprowadzenie finansowania ewolokumabu w analizowanej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi niezależnie od prezentowanego wariantu analizy.

Największe dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ uzyskano w wariantcie maksymalnym [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Tab. 1. Największe dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ (scenariusz maksymalny, analiza [REDACTED]).

	I rok	II rok
Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]

4 Proponowane rozwiązanie

W ramach analizy racjonalizacyjnej wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanej substancji – rytuksymabu (MabThera®; grupa limitowa 1035.0).³

Istnieje wiele preparatów biopodobnych dla rytuksymabu (produkt oryginalny: MabThera®),⁴ spośród których Blitzima®, Ritemvia®, Rituzena®, Rixathon®, Riximyo® i Truxima® zostały zarejestrowane przez EMA, m.in. w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, chłoniaka nieziarniczego i/lub przewlekłej białaczki limfocytowej.⁵

Wybór leku wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej substancji czynnej, w związku z czym oszczędności będą generowane już od 2018 r.⁶ W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, które mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.¹ Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych i chemioterapii (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leków będących przedmiotem niniejszej analizy.

Analizę pokazującą rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych, oparto na mechanizmie opisanym w pkt. 3 rozdziału 1, tj. założeniu redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).

Wybrane preparaty rytuksymabu stosowane są w programach lekowych i chemioterapii, co oznacza 100% poziom refundacji (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny). W związku z powyższym, obniżenie limitu finansowania leków ze środków publicznych nie spowoduje jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

5 Metody

Analizę racjonalizacyjną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 lat (I i II rok BIA).

Symulację przeprowadzono z uwzględnieniem jedynie kosztów leków, co wynika z braku wpływu proponowanego rozwiązania na inne obszary ochrony zdrowia.

W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, które mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Roczne koszty refundacji leków przyjęto zgodnie z komunikatem Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) za okres ostatnich 12 miesięcy, tj. sierpień 2017-lipiec 2018 (DGL).⁷

Wyniki przedstawiono w ujęciu rocznym, które pokazuje proporcjonalne oszczędności (uwolnienie środków) wynikające z redukcji cen leku będącego przedmiotem analizy racjonalizacyjnej.

6 Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Zgodnie z komunikatami Departamentu Gospodarki Lekami (DGL), określającymi wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii za okres ostatniego roku (sierpień 2017-lipiec 2018), łączne koszty refundacji rytuksymabu wyniosły 225,83 mln PLN, natomiast szacowane koszty refundacji po redukcji cen wyniosą 169,37 mln PLN.

W poniższej tabeli przedstawiono roczne koszty refundacji preparatów rytuksymabu oraz prognozowane oszczędności. Oszacowania przeprowadzono na podstawie komunikatów DGL za okres sierpień 2017-lipiec 2018.⁷

Tab. 2. Roczne koszty refundacji leków oraz prognozowane oszczędności.

Lek	Redukcja ceny	Kwota refundacji w okresie ostatnich 12 mies., PLN	Kwota refundacji po redukcji cen, PLN	Oszczędności, PLN
Rytuksymab	25%	225 832 758	169 374 569	56 458 190


Szacowana kwota uwolnionych środków w latach 2019-2020 wyniesie **56,46 mln PLN rocznie**, jest to więc kwota znacznie przekraczająca szacowany roczny wzrost kosztów związanych z finansowaniem preparatu Repatha® w docelowej populacji chorych w kolejnych latach () - patrz tabela poniżej.

Tab. 3. Wyniki analizy racjonalizacyjnej, PLN.

	I rok	II rok	łącznie
Oszczędności	56 458 190	56 458 190	112 916 379
Dodatkowe wydatki			
Różnica (oszczędności)			

7 Podsumowanie

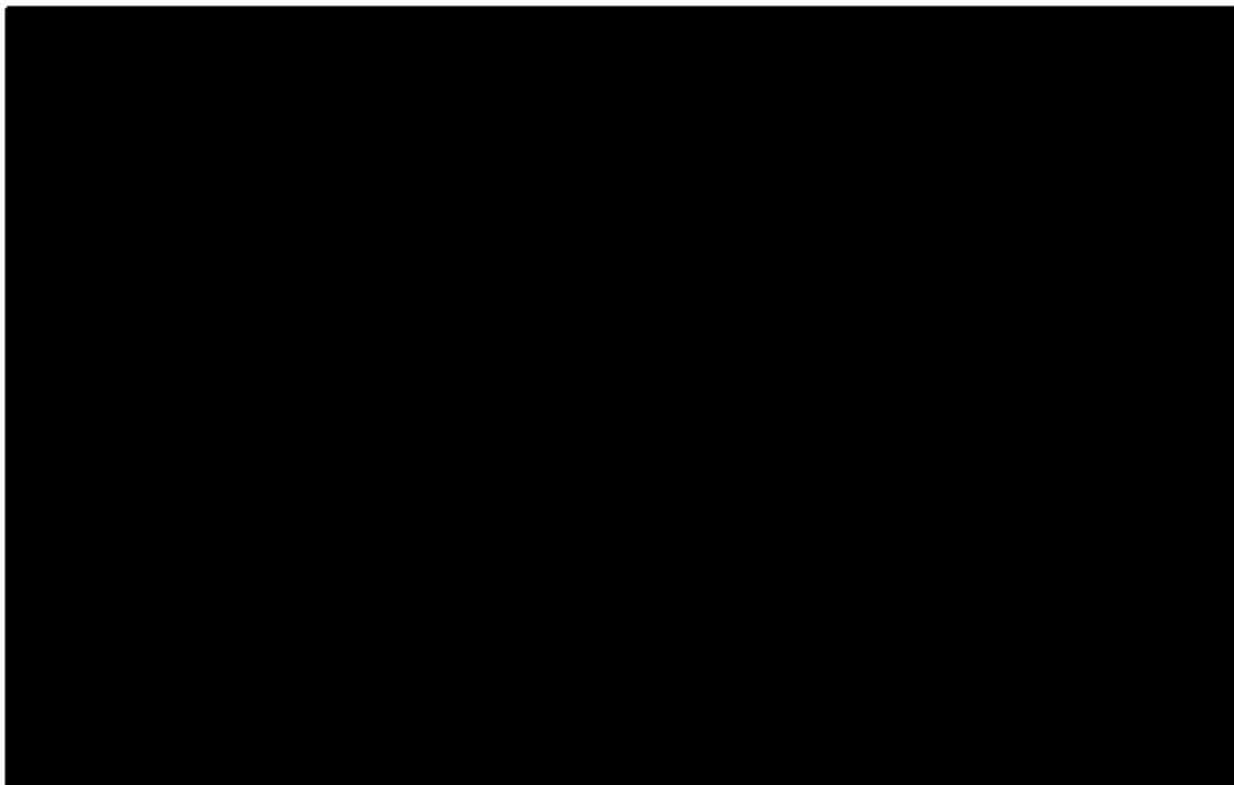
Potencjalne oszczędności dla płatnika publicznego w Polsce wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla rytuksymabu oszacowano na 56,46 mln PLN rocznie, a uwolnione środki mogą zostać wykorzystane na finansowanie ewolokumabu w docelowej populacji chorych.

Na poniższym wykresie przedstawiono łączne dodatkowe obciążenia budżetowe związane z finansowaniem ewolokumabu w kolejnych latach analizy (scenariusz związany z maksymalnymi obciążeniami: ) oraz prognozowane oszczędności związane z wprowadzeniem odpowiedników dla rytuksymabu (56,46 mln PLN rocznie).

Oszacowane oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla rytuksymabu pozwolą na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z finansowaniem ewolokumabu w leczeniu dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C > 160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowego programu lekowego).

Wygenerowane oszczędności znacznie przekroczą środki niezbędne do pokrycia obciążeń budżetowych w analizowanym horyzoncie czasowym.

Ryc. 1. Dodatkowe obciążenia budżetowe i oszczędności z perspektywy NFZ w kolejnych latach.



Spis tabel

Tab. 1. Największe dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ (scenariusz maksymalny, analiza [REDACTED]).	10
Tab. 2. Roczne koszty refundacji leków oraz prognozowane oszczędności.	13
Tab. 3. Wyniki analizy racjonalizacyjnej, PLN.	13

Spis ilustracji

Ryc. 1. Dodatkowe obciążenia budżetowe i oszczędności z perspektywy NFZ w kolejnych latach.....	15
---	----

Piśmiennictwo

- ¹ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf> [dostęp 25.09.2018 r.]
- ² ██████████ Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, 2018.
- ³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [dostęp 30.09.2018 r.]
- ⁴ GaBI. Biosimilars of rituximab. Posted 27/02/2015. Last update: 10 November 2017. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-rituximab> [dostęp 30.09.2018 r.]
- ⁵ EMA. Rituximab. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=rituximab&category=human&isNewQuery=true [dostęp 30.09.2018 r.]
- ⁶ Generics and Biosimilar Initiative. US\$54 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020> [dostęp 30.09.2018 r.]
- ⁷ Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL). Wartość refundacji cen leków według kodów EAN. <http://www.nfz.gov.pl/> [dostęp 16.10.2018 r.]