



Rekomendacja nr 149/2023

z dnia 18 grudnia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Repatha (ewolokumab)

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD 10: E78.01, I21, I22, I25)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha (evolocumabum), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, GTIN 05909991224370 we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)” pod warunkiem

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy rozszerzenia względem aktualnego wskazania refundacyjnego o populację pediatryczną, tj. pacjentów w wieku 10-18 lat z HeFH oraz z HoFH.

W ocenie klinicznej pod uwagę wzięto wyniki randomizowanych badań HAUSER RCT dla populacji pacjentów z HeFH oraz TESLA dla populacji pacjentów z HoFH, dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu (EVO) jako terapii dodanej do standardowej terapii (SoC) w porównaniu z placebo (PLC) w skojarzeniu z SoC. Uwzględniono także badanie HAUSER OLE, stanowiące rozszerzenie HAUSER RCT.

Wyniki badania HAUSER wykazały istotnie statystycznie różnice na korzyść terapii EVO w porównaniu z PLC w zakresie procentowej zmiany poziomu LDL-C oraz pozostałych parametrów lipidowych. Badanie HAUSER OLE potwierdziło wyniki skuteczności EVO po 80-tygodniowym okresie stosowania EVO.

Zgodnie z wynikami badania TESLA poziom LDL-C u pacjentów otrzymujących ewolokumab został w 12 tygodniu zredukowany średnio o 26% w stosunku do wartości wyjściowych. Należy jednak podkreślić, że był to jedyny wynik dotyczący ocenianej populacji.

Analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi głównie z brakiem dowodów o skuteczności klinicznej leku Repatha u pacjentów między 10 a 12 rokiem życia z HoFH. Populacja pacjentów włączonych do badań TESLA i TAUSSIG dotyczy zarówno pacjentów dorosłych jak i pediatrycznych, a odsetek pacjentów której dotyczy wnioski o rozszerzenie wskazania jest niewielki. Ponadto nie odnaleziono badań, w których graniczny poziom LDL-C, zgodnie z proponowanym programem wynosiłby 100 mg/dL. Włączone badania HAUSER RCT i HAUSER OLE mają kwalifikujący poziom LDL-C wynoszący 130 mg/dL.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie EVO w miejsce komparatorów jest [redacted] Oszacowany ICUR w populacji HeFH wyniósł [redacted]

Analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie budżetu płatnika. Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą z wątpliwości dotyczących liczebności populacji włączanej do terapii wnioskowaną technologią – wynikającą z braku dokładnych danych umożliwiających precyzyjną ocenę populacji docelowej.

Mając na uwadze wyniki analizy wpływu na budżet oraz niepewność wynikającą z wątpliwości dotyczących liczebności populacji (nie uwzględniono kumulacji pacjentów) włączanej do terapii zasadne jest [redacted]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Repatha, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2, wstrzykiwacze, kod GTIN: 05909991224370, proponowana cena zbytu leku: [redacted]

w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej: 1198.0, Ewolokumab. [redacted]

Problem zdrowotny

Rodzinna hipercholesterolemia to uwarunkowana genetycznie choroba, która powoduje zwiększenie stężenia we krwi zarówno całkowitego cholesterolu, jak i lipoprotein o małej gęstości (ang. *low density lipoprotein*, LDL).

Postać heterozygotyczna hipercholesterolemii rodzinnej (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*, HeFH) w populacji wieku rozwojowego często ma przebieg bezobjawowy. Średnie stężenie cholesterolu całkowitego (TC) w tej postaci wynosi od 300 mg/dl (7,76 mmol/l) do 500 mg/dl (12,93 mmol/l). U osób z HeFH w 2–3 dekadzie życia można zaobserwować żółtaki w ścięgnach piętowych, zwłaszcza w ścięgnach Achillesa i ścięgnach prostowników ręki oraz rąbek starczy rogówki.

W postaci homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (ang. *homozygous familial hypercholesterolemia*, HoFH) praktycznie w ogóle nie stwierdza się aktywności receptora dla LDL, a stężenie TC zazwyczaj wzrasta do 700–1200 mg/dl (18,1–31,03 mmol/l). Podwyższone stężenie cholesterolu stwierdza się już u noworodków. Żółtaki w skórze mogą tworzyć się już w ciągu kilku pierwszych miesięcy, a w ścięgnach przyjmują postać guzowatą. U młodych pacjentów z HoFH występują objawy choroby wieńcowej, rozsianej miażdżycy tętnic obwodowych, stenozy aortalnej i choroby naczyniowo mózgowej.

Choroba prowadzi do przedwczesnego rozwoju miażdżycy, a w konsekwencji wystąpienia zawału serca i/lub udaru niedokrwiennego mózgu. U podłoża choroby leży mutacja jednego z trzech genów odpowiedzialnych za metabolizm cholesterolu LDL: genu receptora LDL (LDLR), apolipoproteiny B (APOB) lub konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexyny typ 9 (PCSK9). Istotą choroby jest upośledzony metabolizm cholesterolu skutkujący znacznym podwyższeniem jego stężenia we krwi.

Pacjenci z FH, którzy nie są leczeni, zwykle rozwijają chorobę wieńcową przed 55 r.ż. w przypadku mężczyzn i przed 60 r.ż. w przypadku kobiet.

Według danych NFZ w 2022 r. zidentyfikowano łącznie 46 pacjentów pediatrycznych, u których zaraportowano czystą hipercholesterolemię (E78.0) jako rozpoznanie główne lub współistniejące oraz wykonanie badania genetycznego.

Alternatywna technologia medyczna

Wśród zalecanych przez wytyczne kliniczne opcji leczenia wymienia się terapie statynami i/lub ezetymibem. Wskazuje się również na możliwość zastosowania inhibitora PCSK9 (ewolokumab). W wytycznych podkreśla się także konieczność zmiany stylu życia i nawyków żywieniowych.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. obecnie w leczeniu HoFH i HeFH w populacji pediatrycznej finansowane są substancje czynne:

- atorvastatin, atorvastatinum, atorvastatinum calcicum trihydricum, lovastatin, lovastatinum, simvastatinum (46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA);
- ezetimibum, rosuvastatinum + ezetimibum (48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego).

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii wskazał zoptymalizowane standardowe leczenie hipolipemizujące (statyny i/lub ezetymib). Wybór uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ewolokumab wiąże się wybiórczo z PCSK9. W ten sposób uniemożliwia wiązanie krążącej PCSK9 z receptorem dla lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein receptor*, LDLR) na powierzchni hepatocytów, zapobiegając rozkładowi LDLR przy udziale PCSK9. Zwiększenie gęstości występowania receptorów LDL wiąże się ze zmniejszeniem stężenia frakcji LDL cholesterolu w surowicy krwi.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Repatha jest wskazany do stosowania m.in. u dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat z:

- heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii, jako uzupełnienie diety:
 - w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi [...];
 - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane;
- homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu włączono wielośrodkowe, randomizowane badania III fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu (EVO) jako terapii dodanej do standardowej terapii (SoC, ang. *Standard of Care*) w porównaniu z PLC w skojarzeniu z SoC:

populacja pacjentów z HeFH

- HAUSER RCT (Santos 2020, abst. conf. Gaudet 2021) – do badania włączono 104 pacjentów do grupy EVO i 53 do grupy PLC. Średni wiek pacjentów wyniósł 13,7 lat. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie.

populacja pacjentów z HoFH

- TESLA PART B – do badania włączono 33 pacjentów do grupy EVO i 16 do grupy PLC. W badaniu wzięło udział tylko 7 pacjentów poniżej 18 r. ż. Okres obserwacji wynosił 12 tygodni.

Przedstawiono także wyniki jednoramiennego, wielośrodkowego, otwartego badania HAUSER OLE (Santos 2022), stanowiącego rozszerzenie HAUSER RCT. Do badania HAUSER OLE dodatkowo włączono 13 nowych pacjentów z HoFH w wieku od 2 do 17 lat. Okres obserwacji wynosił 80 tygodni.

Dodatkowo włączono 1 jednoramienne badanie III fazy TAUSSIG (Raal 2017), oceniające długoterminowe stosowanie ewolokumabu. W badaniu uczestniczyło 300 pacjentów z FH (106 pacjentów z HoFH i 194 z HeFH), w tym 14 pacjentów pediatrycznych z HoFH.

Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration w badaniach RCT zostało ocenione na niskie we wszystkich domenach.

Skuteczność kliniczna

Populacja z HeFH

Analiza wyników HAUSER RCT po 24-tygodniowej obserwacji wykazała statystycznie istotnie różnice na korzyść EVO w porównaniu do PLC w zakresie:

I-rzędowy punkt końcowy

- procentowej zmiany poziomu LDL-C – w grupie EVO odnotowano redukcję poziomu LDL-C większą o 38,3% w porównaniu do grupy PLC: -38,3% (95%CI: -45,5; -31,1);

II-rzędowe punkty końcowe

od początku badania do 24 tygodnia

- średniej całkowitej zmiany poziomu LDL-C: -68,6% (95%CI: - 83,1; -54,0);
- procentowej zmiany:
 - o poziomu non-HDL-C: -35,0% (95%CI: -41,8;-28,3);
 - o poziomu ApoB: -32,5 (95%CI: -38,8;-26,1);
 - o stosunku TC do HDL-C: -30,3 (95%CI: -36,4;-24,2);
 - o stosunku ApoB do ApoA1: -36,4 (95%CI: -43,0;-29,8).

od początku badania do średniej z 22 i 24 tygodnia

- procentowej zmiany poziomu LDL-C: -42,1%(95%CI: -48,3; -35,8).

Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy EVO+SoC vs. PLC+SoC w zakresie rozwoju płciowego, parametrów antropometrycznych i oceny funkcji poznawczych.

Wyniki badania HAUSER OLE, będącej przedłużoną fazą badania HAUSER RCT potwierdziły skuteczność ewolokumabu w zakresie poprawy parametrów lipidowych po 80 tygodniach stosowania w populacji u pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną postacią FH.

Populacja z HoFH

Analiza wyników badania TESLA dla populacji pediatrycznej wykazała, że u pacjentów stosujących EVO poziom LDL-C został zredukowany średnio o 26% w stosunku do wartości wyjściowych.

Zgodnie z wynikami TAUSSIG ewolokumab wykazał zdolność obniżania poziomu LDL-C u pacjentów pediatrycznych. Średni spadek poziomu LDL-C u niepełnoletnich pacjentów otrzymujących lek wyniósł prawie 11% w 12 tygodniu i 23% w 48 tygodniu (w stosunku do wartości wyjściowych).

W badaniu HAUSER OLE w subpopulacji pacjentów pediatrycznych z HoFH stosowanie EVO skutkowało obniżeniem poziomu LDL-C. Mediana redukcji wyniosła 14% (37 mg/dl) w czasie trwania badania (80 tyg.).

Bezpieczeństwo

Populacja z HeFH

Analiza wyników przedstawionych w badaniu HAUSER RCT wykazała, że zdarzenia niepożądane występowały u 62% pacjentów otrzymujących interwencję oraz 64% pacjentów otrzymujących placebo. W grupie leczonej ewolokumabem odnotowano jeden przypadek zdarzenia niepożądanego, które doprowadziło do przerwania leczenia (artropatia) i jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego (kamica żółciowa, nie wynikająca z udziału w badaniu klinicznym). W badaniu nie odnotowano żadnych zgonów.

Odsetek poszczególnych zdarzeń niepożądanych był zbliżony w obu analizowanych grupach. Najczęściej występowało zapalenie nosogardzieli (EVO+SoC: 12% i PLC+SoC: 11%). Ponadto, pacjenci raportowali m.in. ból głowy, gardła i niegroźne infekcje. U żadnego z uczestników nie zanotowano poważnych anomalii w wynikach laboratoryjnych krwi obwodowej.

W badaniu HAUSER OLE zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, po 80 tygodniach obserwacji, wystąpiły ogółem u 70% pacjentów (36 z 49 pacjentów w grupie placebo - ewolokumab oraz 69 z 101 z grupy ewolokumab ewolokumab). Większość AEs miała charakter łagodny lub umiarkowany. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zapalenie nosogardzieli (15%), ból głowy (9%) i choroba grypopodobna (9%). Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u czterech (3%) ze 150 pacjentów. Podczas badania nie odnotowano żadnej rezygnacji pacjenta z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano zgonów.

Populacja z HoFH

W badaniu TESLA nie podano wyników dotyczących bezpieczeństwa dla populacji pediatrycznej. W populacji ogólnej zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 63% w grupie EVO + SoC oraz 36% w grupie PLC + SoC. Nie wystąpiły żadne poważne kliniczne lub laboratoryjne zdarzenia niepożądane.

Analiza wyników TAUSSIG w zakresie bezpieczeństwa wykazała, że w populacji ogólnej zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 82 (77%) z 106 pacjentów. Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 18 (17%) pacjentów, w tym u żadnego pacjenta pediatrycznego.

W badaniu HAUSER OLE w populacji pediatrycznej z HoFH zdarzenia niepożądane odnotowano u 7 z 12 pacjentów (58,3%). Poważne zdarzenia niepożądane u 2 z 12 (16,7%).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Repatha do najczęstszych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia, zalicza się: 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.

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Repatha. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 112 740 pacjentów. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to nieprawidłowe użycie produktu, trudności z użyciem urządzenia do wstrzyknięć oraz przypadkowa ekspozycja na lek.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- do badania TESLA włączano pacjentów od 12 roku życia. ChPL Repatha oraz projekt programu lekowego umożliwiają stosowanie leku od 10 roku życia, w związku z czym brak jest dowodów o skuteczności klinicznej leku Repatha u pacjentów między 10 a 12 rokiem życia z HoFH;
- nie odnaleziono badań, w których graniczny poziom LDL-C wynosiłby – tak jak w proponowanym programie lekowym – 100 mg/dL. Włączone badania HAUSER RCT i HAUSER OLE mają kwalifikujący poziom LDL-C wynoszący 130 mg/dL.

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł (3 x 63 460 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Zaktualizowano model wnioskodawcy w związku ze zmianami marży hurtowej i detalicznej po 1 listopada 2023 r. wprowadzonymi przez nowelizację ustawy o refundacji (Dz.U. z 2023 r. poz. 1938). Nie zmieniono pozostałych założeń modelu wnioskodawcy.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. *Cost-utility analysis*, CUA) w dożywotnym horyzoncie z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia). Porównano stosowanie ewolokumabu (EVO) z leczeniem standardowym złożonym ze statyn i ezetymibu (SoC).

W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia po ukończeniu 18 r.ż. w programie B.101 (EVO lub alirokumab w przypadku pacjentów HeFH oraz lomitapid w przypadku HoFH) oraz koszty arteriosklerotycznej choroby sercowo-naczyniowej (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD), skutkującej zdarzeniami takimi jak zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*, MI) lub udar niedokrwienny (ang. *ischemic stroke*, IS).

Zgodnie z oszacowaniami stosowanie EVO w miejsce SoC jest [redacted] z perspektywy NFZ.

Oszacowany ICUR wyniósł:

- w populacji HeFH: [redacted]
- w populacji HoFH: [redacted]

Wartość ICUR w populacji HeFH znajduje się [redacted] progu opłacalności, a w przypadku populacji HoFH znajduje się [redacted] progu.

Przy oszacowanej wartości ICUR dla populacji HeFH wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu wynosi [redacted]

W żadnym ze scenariuszy analizy deterministycznej nie doszło do zmiany wnioskowania.

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że oszacowane prawdopodobieństwo [redacted]

Ograniczenia

Ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie przedstawiono badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanego leku w populacji HoFH. W związku z powyższym zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Urzędowa cena zbytu leku Repatha wynikająca z art. 13 nie może być jednak wyznaczona (przy zerowej cenie leku Repatha, ewolokumab jest droższy od standardowego leczenia hipolipemizujące (statyny i/lub ezetymib)).

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 3-letnim horyzoncie. Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I [redacted] pacjentów w II. oraz [redacted] w III. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Repatha spowoduje z perspektywy NFZ wzrost kosztów o:

- 3,36 mln zł w I roku refundacji;
- 6,10 mln zł w II roku refundacji;
- 6,58 mln zł w III roku refundacji;

- [redacted] w I roku refundacji;
- [redacted] w II roku refundacji;
- [redacted] w III roku refundacji.

Koszt produktu Repatha, [redacted]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak prognozy dotyczącej kumulacji populacji w kolejnych latach, co zaniża wynik analizy. Ponadto, wskazuje się na [redacted]

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

W ramach aktualnego programu lekowego EVO mogą stosować dorośli pacjenci z HeFH. Projekt programu lekowego uwzględnia stosowanie wnioskowanego leku u pacjentów pediatrycznych z HeFH oraz HoFH. Zapisy programu lekowego umożliwiają pacjentom z HeFH leczonych EVO kontynuację

terapii po 18 r.ż. Natomiast dla pediatrycznych pacjentów z HoFH projekt programu lekowego nie przewiduje możliwości kontynuacji leczenia EVO po ukończeniu 18 r.ż.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 4 dokumenty odnoszące się do wnioskowanego wskazania (PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021, ESC/EAS 2019, CCS/CPCA 2022, EAS 2023).

Odnalezione wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu zaburzeń lipidowych wskazują na możliwość zastosowania statyn od 8 roku życia, a w przypadku dzieci HoFH z LDL-C >500 mg/dl nawet przed 8 rokiem życia. Wytyczne wymieniają także stosowanie ezetymibu oraz możliwość rozważenia zastosowania inhibitora PCSK9, choć zasady stosowania go w populacji pediatrycznej nie są jasno określone.

Zarówno wytyczne polskie, jak i zagraniczne podkreślają konieczność zmiany stylu życia i nawyków żywieniowych.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje (FAMHP 2018, AWMSG 2016, HAS 2015/2022 oraz G-BA 2022).

Rekomendacje HAS 2015/2022 oraz G-BA 2022 dotyczyły leczenia pacjentów od 10 roku życia z HeFH lub z HoFH, natomiast rekomendacje FAMHP z 2018 oraz AWMSG z 2016 odnosiły się do leczenia pacjentów ≥ 12 lat z HoFH.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Repatha jest finansowany w krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.09.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.226.2023.30.SGÓ) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego: Repatha (evolocumabum), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, GTIN

05909991224370, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD 10: E78.01, I21, I22, I25)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 148/2023 z dnia 18 grudnia 2023 roku w sprawie oceny leku Repatha (evolocumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD 10: E78.01, I21, I22, I25)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 148/2023 z dnia 18 grudnia 2023 roku w sprawie oceny leku Repatha (evolocumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD 10: E78.01, I21, I22, I25)”.
2. Analiza weryfikacyjna nr OT.423.1.39.2023. Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD 10: E78.01, I21, I22, I25)”. Data ukończenia: 05.12.2023 r.