



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 148/2023 z dnia 18 grudnia 2023 roku
w sprawie oceny leku Repatha (ewolokumab)
w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów
z zaburzeniami lipidowymi (ICD 10: E78.01, I21, I22, I25)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha (ewolokumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, GTIN 05909991224370; w ramach programu lekowego B.101: Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25) w wieku 10-18 lat z homozygotyczną lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości zgłasza następujące 2 uwagi do założeń programu:

- *należy zapewnić możliwość kontynuacji leczenia lekiem Repatha u chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną po ukończeniu 18. r.ż.;*
- *włączanie do programu chorych w wieku 10-18 lat ze stężeniem cholesterolu LDL ponad 130 mg/dl (3,4 mmol/l).*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Hipercholesterolemia rodzinna (FH) jest genetycznie uwarunkowaną chorobą wywołaną najczęściej mutacjami genu kodującego receptor dla lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), apolipoproteinę B lub PCSK9, co prowadzi do wysokiego stężenia cholesterolu LDL, a w konsekwencji do przedwczesnego rozwoju miażdżycy, zawału serca i zgonu sercowo-naczyniowego. Częstość występowania FH jest szacowana na 1 na 250, a homozygotyczny wariant tej choroby ze stężeniami cholesterolu LDL między 700-1200 mg/dl występuje u 1 osoby na 160 tysięcy, choć rozpoznanie stawia się u <10% chorych. Wśród osób poniżej 18. r.ż. odnotowano w Polsce, w ostatnich latach 700-900 chorych z rozpoznaniem E78.0. Zalecane w tej populacji i refundowane w Polsce leczenie statyną a w razie nietolerancji ezetymibem, z leczeniem skojarzonym w postaciach homozygotycznych, jest często nieskuteczne w osiągnięciu celu terapeutycznego wyznaczonego na LDL cholesterol < 130 mg/dl. Afereza LDL jest metodą stosowaną w postaciach homozygotycznych FH u dzieci, gdy cholesterol LDL przekracza 300 mg/dl, w celu osiągnięcia celu leczenia.

Ewolokumab, inhibitor PCSK9 prowadzący do znacznego wzrostu ekspresji receptorów LDL, obniża stężenie LDL cholesterolu o około 50%, a efekt ten jest silniejszy niż maksymalnych tolerowanych dawek statyn z i bez ezetymibu.

Obecnie pacjenci z FH, którzy nie ukończyli 18. r.ż. nie są objęci w Polsce żadnym programem lekowym uwzględniającym inhibitory PCSK9. Ewolokumab został zarejestrowany w populacji pediatrycznej, w 2021 roku.

Eksperti kliniczni popierają refundację ewolokumabu w omawianym wskazaniu, zwracając uwagę na brak możliwości kontynuacji leczenia po osiągnięciu pełnoletności przez chorego z homozygotyczną FH w ramach proponowanego programu.

Dowody naukowe

Porównanie ewolokumabu w dawce 420 mg podskórnie raz na miesiąc i placebo (dodanymi do standardowego leczenia) u chorych z heterozygotyczną FH (cholesterol LDL > 130 mg/dl) w wieku 10-18 lat było tematem RCT o akronimie HAUSER (Santos 2020), w którym wykazano, że w czasie 24 tygodniowej interwencji inhibitor PCSK9 spowodował znamiennej ($p < 0,001$) redukcję stężenia cholesterolu LDL o średnio 44% (redukcja o 77,5 mg/dl) przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa (62% chorych ze zdarzeniami niepożądanymi o niewielkim nasileniu w grupie ewolokumabu i 64% w grupie placebo).

U chorych z homozygotyczną FH, w tym 7 chorych między 12. a 18. r.ż., przeprowadzono RCT o akronimie TESLA, w którym oceniano ewolokumab podawany w dawce 420 mg raz na miesiąc i porównywano ze standardem leczenia. Po 12 tygodniach zaobserwowano redukcję cholesterolu LDL o średnio 26% u leczonych ewolokumabem, a w grupie pediatrycznej redukcja o 23%.

Stanowisko Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego z 2021 roku wskazuje na dużą skuteczność inhibitorów PCSK9 u chorych pediatrycznych z FH, podkreślając niewystarczające dane na temat zasad dawkowania tych leków w tej grupie wiekowej. Wytyczne EAS z 2023 roku zalecają ewolokumab lub alirokumab w typowych dawkach u dzieci z homozygotyczną FH, u których stężenie cholesterolu LDL przekracza 115 mg/dl.

Działania niepożądane ewolokumabu obejmują ból głowy, ból gardła, infekcje, ból stawów, ból pleców, nudności, reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Ciężkie działania niepożądane występują bardzo rzadko. Ewolokumab nie miał negatywnego wpływu na funkcje poznawcze ani na rozwój płciowy pacjentów pediatrycznych.

Problem ekonomiczny

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka. Objęcie refundacją ewolokumabu jest droższe

i skuteczniejsze niż aktualny standard leczenia FH u dzieci oparty na statynie z perspektywy NFZ.

Główne argumenty decyzji:

Stosowanie ewolokumabu zalecane w populacji pediatrycznej z FH jest skuteczne i bezpieczne, w leczeniu FH. Wobec dużego ryzyka przedwczesnych incydentów sercowo-naczyniowych u dzieci z FH, skuteczne obniżenie cholesterolu LDL w tej grupie stanowi niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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 opracowania: 5 listopada 2023 r.