



Rekomendacja nr 21/2024

z dnia 13 marca 2024 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację
produktu leczniczego Nilemdo (kwas bempediowy)
we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia
(heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna) u osób dorosłych,
u których występuje nietolerancja statyn**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację leku Nilemdo (kwas bempediowy) we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia (heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna) u osób dorosłych, u których występuje nietolerancja statyn.

Uzasadnienie rekomendacji

Substancja czynna leku Nilemdo (kwas bempediowy) jest inhibitorem liazy ATP-cytrynianowej, powodującym zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL we krwi. Lek jest dopuszczony do obrotu w procedurze centralnej, lecz nie jest dostępny w Polsce.

Włączone do analizy klinicznej przeglądy systematyczne z metaanalizami oceniały skuteczność i bezpieczeństwo kwasu bempediowego w porównaniu z komparatorami, w tym z placebo. W przeglądzie Goyal 2024 wykazano redukcję stężenia cholesterolu LDL (ang. *low-density lipoprotein*, lipoproteina o niskiej gęstości), cholesterolu całkowitego, cholesterolu nie-HDL oraz cholesterolu HDL u pacjentów stosujących kwas bempediowy w porównaniu do placebo. W przeglądzie De Phillipe 2023 wykazano, iż stosowanie kwasu bempediowego wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego dot. poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych MACE (ang. *major adverse cardiovascular events*), zawału mięśnia sercowego i niestabilnej dławicy piersiowej w porównaniu do grupy kontrolnej. Burnet 2022 wykazał, iż inklisiran, ewolokumab i alirokumab są skuteczniejsze względem placebo, kwasu bempediowego oraz ezetymibu w zakresie redukcji poziomu cholesterolu LDL. W przeglądzie Lin 2022 nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania kwas bempediowy vs placebo w zakresie złożonego punktu końcowego MACE oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wykazano natomiast statystycznie niższe ryzyko wystąpienia nowo rozpoznanej cukrzycy lub pogorszenia się objawów cukrzycy już występującej oraz wyższe ryzyko wystąpienia dny moczanowej, zaburzeń mięśniowych i pogorszenia czynności nerek u pacjentów przyjmujących kwas bempediowy w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo.

Do głównych ograniczeń analizy klinicznej należy brak badań porównujących bezpośrednio kwas bempediowy z przyjętymi komparatorami, brak informacji o odsetku pacjentów

z rozpoznaną pierwotną hipercholesterolemią i nietolerancją statyn. Ponadto, dane dotyczące skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa kwasu bempediowego są ograniczone, co jest istotne, biorąc pod uwagę kwestie bezpieczeństwa farmakoterapii kwasem bempediowym, sygnalizowane w badaniach RCT i podnoszone przez ekspertów klinicznych.

Wytyczne wydane przez European Society of Cardiology (ESC 2021), European Society of Cardiology /European Atherosclerosis Society (ESC/EAS 2019), International Lipid Expert Panel (ILEP 2023), International Atherosclerosis Society (IAS 2023) rekomendują u chorych z nietolerancją statyn stosowanie kwasu bempediowego w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetyminybem, a szkocka agencja SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium*) podkreśla efekt leczenia, w postaci względnej redukcji stężenia cholesterolu LDL w surowicy po 12 tygodniach terapii.

Koszt jednego opakowania leku Nilemdo (28 tabletek a 180 mg), z perspektywy płatnika publicznego, wynosi ok. 386 zł. Roczny koszt leczenia w ramach procedury importu docelowego, z perspektywy płatnika, szacując, że oceniana technologia może być zastosowana u 3 chorych rocznie, wyniesie ok. 15,1 tys. zł i będzie [REDAKTOWANE] niż roczny koszt terapii lekami refundowanymi w ramach PL B.101 (alirokumabem, ewelokumabem, inklisiranem)

Należy jednocześnie zwrócić uwagę na ograniczenia przeprowadzonej analizy, takie jak niepewność co do czasu trwania terapii i szacunków dotyczących rzeczywistej wielkości populacji docelowej, co może wpływać na koszty ponoszone przez płatnika publicznego. Irlandzka agencja NCPE (ang. *National Centre for Pharmacoeconomics*) wskazuje również na brak wpływu leczenia kwasem bempediowym na pierwszorzędowe punkty końcowe, takie jak zdarzenia sercowo-naczyniowe, czy krótki okres obserwacji badań i tym samym niepewność dotyczącą użyteczności kosztowej leku.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Nilemdo, bempedoic Aid, tabletki powlekane 180 mg,

we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia (heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna) u osób dorosłych, u których występuje nietolerancja statyn, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2023, poz. 826 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia rodzinna (monogenowa) to choroba genetyczna, dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, objawiająca się podwyższonym stężeniem cholesterolu LDL w surowicy, prowadząca do przedwczesnego rozwoju choroby wieńcowej.

Hipercholesterolemia nierodzinna (wielogenowa) uwarunkowana jest natomiast nieprawidłową dietą oraz występowaniem licznych polimorfizmów w genach odpowiadających za gospodarkę lipidową. Postać ta charakteryzuje się zwykle niższym stężeniem cholesterolu LDL w porównaniu z hipercholesterolemią monogenową, jednak związane z nią ryzyko rozwoju choroby wieńcowej jest również wyższe niż w populacji ogólnej.

Hipercholesterolemia rodzinna występuje w Polsce u 1/250 osób w wieku 20–79 lat, a hipercholesterolemia nierodzinna występuje u 1 na 10–20 osób zależnie od wieku. Według danych

NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem „zaburzenia metabolizmu lipoprotein i inne lipidemie” (kod ICD-10: E78) wyniosła w Polsce w 2022 roku ponad 600 tys. osób, w tym 250 tys. osób z rozpoznaniem czysta hipercholesterolemia (kod ICD-10: E78.0).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii, oprócz diety, przyjęto :

- ezetymib,
- inhibitory PCSK9: alirokumab, ewolokumab oraz inklisiran.

Należy przy tym zwrócić uwagę, że zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ, u pacjenta, którego dotyczy wniosek o wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Nilemdo, ezetymib był już zastosowany i leczenie przerwano ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Kwas bempediowy jest inhibitorem liazy ATP-cytrynianowej (ang. *adenosine triphosphate-citrate lyase*, ACL) obniżającym stężenie cholesterolu LDL poprzez hamowanie syntezy cholesterolu w wątrobie.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Nilemdo jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) albo dyslipidemią mieszaną w uzupełnieniu do diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną z innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów w przypadku pacjentów, u których nie osiągnięto docelowego obniżenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny,
- w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów u pacjentów, którzy nie tolerują statyny lub u których istnieją przeciwwskazania do jej stosowania.

Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Nilemdo.

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 analizy klinicznej włączono cztery przeglądy systematyczne z metaanalizą:

- Goyal 2024- ocena skuteczności i wyników stosowania kwasu bempediowego w porównaniu z placebo u pacjentów ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią i nietolerancją statyn,
- De Phillipe 2023- ocena bezpieczeństwa i skuteczności kwasu bempediowego względem placebo u pacjentów ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią rodzinną lub z wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, nietolerancją statyn lub leczonych statynami z chorobami układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym,

- Burnett 2022- porównanie skuteczności inklisiranu, ewolokumabu, alirokumabu, kwasu bempediowego oraz ezetymibu u pacjentów z hipercholesterolemią, w tym chorobą układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym, heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią i/lub wysokim/bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym, u których stężenie cholesterolu LDL nie jest wystarczająco kontrolowane przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyn,
- Lin 2022- ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu bempediowego względem placebo, ezetymibu, placebo + ezetymib u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym.

Do analizy klinicznej włączono również jedno badanie Warden 2022, tj. badanie retrospektywne dotyczące skuteczności praktycznej kwasu bempediowego wśród dorosłych pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym, rodzinną hipercholesterolemią oraz nietolerancją statyn.

Skuteczność

Goyal 2024

Wykazano redukcję stężenia cholesterolu LDL [różnica LSM w %= -25,24 (95% CI: -30,79; -19,69), $p < 0,00001$], cholesterolu całkowitego [różnica LSM w %= -21,28 (95% CI: -30,58; -11,98), $p < 0,00001$], cholesterolu nie-HDL [różnica LSM w %= -23,27 (95% CI: -29,80; -16,73), $p < 0,00001$] oraz cholesterolu HDL [różnica LSM w %= -3,37 (95% CI: -3,73; -3,01), $p < 0,00001$] u pacjentów stosujących kwas bempediowy w porównaniu do placebo.

De Phillipe 2023

Wykazano, iż stosowanie kwasu bempediowego wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia:

- złożonego punktu końcowego dot. poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych MACE (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, rewaskularyzacja wieńcowa), [OR= 0,86 (95% CI: 0,79; 0,95)],
- zawału mięśnia sercowego [OR= 0,76 (95% CI: 0,64; 0,88)],
- niestabilnej dławicy piersiowej [OR= 0,69 (95% CI: 0,54; 0,88)] w porównaniu do grupy kontrolnej.

Burnett 2022

Wykazano, że inklisiran, ewolokumab i alirokumab są skuteczniejsze względem placebo, kwasu bempediowego oraz ezetymibu w zakresie redukcji poziomu cholesterolu LDL. Skuteczność inklisiranu była porównywalna do skuteczności alirokumabu [średnia różnica: 0,78% (95% CrI= -8,35; 9,88)] i ewolokumabu [średnia różnica= 8,16% (95% CrI: -1,82, 18,49)].

Lin 2022

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania kwas bempediowy vs placebo w zakresie złożonego punktu końcowego MACE [OR= 0,84 (95%CI: 0,61; 1,15)], zgonów z jakiegokolwiek powodu [OR= 2,37 (95%CI: 0,80; 6,99)] oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [OR= 1,66 (95%CI: 0,45; 6,04)].

Wykazano statystycznie niższe ryzyko wystąpienia nowo rozpoznanej cukrzycy lub pogorszenia się objawów cukrzycy już występującej [(OR= 0,68 (95%CI: 0,49; 0,94)] oraz wyższe ryzyko wystąpienia dny moczanowej [OR= 3,29 (95%CI: 1,28; 8,46)], zaburzeń mięśniowych [OR= 2,60 (95%CI: 1,15; 5,91)] i pogorszenia czynności nerek [(OR= 4,24 (95%CI: 0,98; 18,39)] u pacjentów przyjmujących kwas bempediowy w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo.

Bezpieczeństwo

Warden 2022

W badaniu Warden 2022 odnotowano 1, niezwiązany z leczeniem, zgon. 35,9% pacjentów przerwało leczenie po medianie okresu obserwacji wynoszącej 1,4 miesiąca. Najczęstsze zdarzenia niepożądane (62,5 %) podczas leczenia dotyczyły układu mięśniowo-szkieletowego (ból, skurcze mięśni, ból stawów), układu pokarmowego (21,9%). 15,6 % zdarzeń niepożądanych podczas leczenia to zmęczenie. U dwóch pacjentów rozwinęła się dna moczanowa, u jednego wystąpiła hiperurykemia.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

ChPL Nilemdo

Profil bezpieczeństwa kwasu bempediowego został przebadany w 4 badaniach klinicznych fazy III z grupą kontrolną (N = 3621, z udziałem pacjentów z hipercholesterolemią otrzymujących maksymalną tolerowaną dawkę statyn oraz pacjentów otrzymujących niską dawkę statyny bądź nieotrzymujących jej wcale). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi kwasu bempediowego w trakcie kluczowych badań były hiperurykemia (3,8%), ból kończyn (3,1%) i niedokrwistość (2,5%).

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań porównujących bezpośrednio kwas bempediowy z przyjętymi komparatorami, brak informacji, jaki odsetek pacjentów stanowili pacjenci z ocenianym wskazaniem (pierwotna hipercholesterolemia i nietolerancja statyn) oraz heterogeniczność badań uwzględnionych w przedstawionych metaanalizach sieciowych. Ograniczone są dane dotyczące skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa kwasu bempediowego, co jest istotne biorąc pod uwagę kwestie bezpieczeństwa sygnalizowane w badaniach RCT i podniesione przez ekspertów, którzy przygotowali opinię dla Agencji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

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.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 190 380 PLN/QALY (3 x 63 460 PLN).

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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Roczny koszt terapii 1 pacjenta dla płatnika publicznego oszacowano na:

- ok. 5 tys. zł w przypadku kwasu bempediowego,
- ok. 120 zł w przypadku ezetymibu,
- ok. 23 tys. zł w przypadku ewelokumabu [REDAKTOWANE]
- ok. 24 tys. zł w przypadku alirokumabu [REDAKTOWANE]
- ok. 34 tys. zł w przypadku inklisiranu [REDAKTOWANE]

Roczny koszt terapii lekiem Nilemdo jednego pacjenta w procedurze importu docelowego jest:

- wyższy o ok. 4,9 tys. zł niż szacunkowy koszt rocznej terapii refundowanym lekiem Etibax (ezetymib),
- niższy o ok. 18 tys. - 29 tys. zł [REDAKTOWANE] niż roczny koszt lekami refundowanymi w programie lekowym B.101 (alirokumab, ewelokumab, inklisiran).

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 dotyczy.

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.

- Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, od 1 stycznia 2021 r. do 31 grudnia 2023 r. wydano dwie zgody na refundację produktu leczniczego Nilemdo (28 tabletek powlekanych, 180 mg) dla jednego pacjenta, dla którego zrefundowano 13 opakowań produktu. Całkowity koszt refundacji wyniósł 4781,92 zł.
- Ponadto, w ww. okresie dwóch dorosłych pacjentów złożyło wnioski na refundację dla produktu Vasosan P (colestyramin) we wskazaniu ICD-10: E.78.0 (czysta hipercholesterolemia).

- W związku z powyższym jako populację docelową przyjęto trzech pacjentów.
- Roczny koszt płatnika publicznego stosowania produktu Nilemdo u trzech pacjentów wyniesie zatem ok. 15 tys. zł.

Ograniczenia analizy

Nie odnaleziono danych pozwalających na wiarygodne określenie liczebności populacji pacjentów, którzy mogliby stosować lek Nilemdo oraz na określenie czasu trwania terapii.

Rzeczywisty koszt ponoszony przez płatnika jest zmienny w czasie (zależy od aktualnej ceny produktu oraz od aktualnego kursu waluty kraju, z którego lek byłby sprowadzany).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

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 w ocenianych wskazaniach.

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Wytyczne kliniczne

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- Polskie towarzystwo Lipidologiczne, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskie towarzystwo Kardiologiczne, Polskie towarzystwo Diabetologiczne, Polskie towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej, Polskie towarzystwo nadciśnienia tętniczego (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021),
- International Lipid Expert Panel (ILEP 2023),
- International Atherosclerosis Society (IAS 2023),
- European Society of Cardiology (ESC 2021),
- European Society of Cardiology /European Atherosclerosis Society (ESC/EAS 2019),
- American College of Cardiology (ACC 2022),
- American Heart Association (AHA 2018),
- Canadian Cardiovascular Society (CCS 2021),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2019).

Wytyczne PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021 u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, którzy nie osiągają celów terapeutycznych przy maksymalnej tolerowanej dawce statyn, zalecają terapię kwasem bempediowym lub jego skojarzeniem z ezetymibem.

Wytyczne ILEP 2023 i IAS 2023 w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u osób dorosłych przy całkowitej nietolerancji statyn zalecają terapię kwasem bempediowym w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem.

Wytyczne ESC 2021 i ESC/EAS 2019 u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego wskazują na rozważenie ezetymibu lub skojarzenia ezetymibu z inhibitorem PCSK9, jeżeli leczenie statynami nie jest tolerowane.

Wytyczne ACC 2022 wskazują kwas bempediowy jako uzupełnienie diety i terapii statynami w leczeniu dorosłych chorych na hipercholesterolemię rodzinną lub miażdżycową chorobę sercowo-naczyniową, którzy wymagają dodatkowego obniżenia stężenia cholesterolu LDL.

Wytyczne AHA 2018 nie wymieniają kwasu bempediowego wśród możliwych opcji terapeutycznych ciężkiej hipercholesterolemii. W wytycznych CCS 2021 i NICE 2019 nie wymieniono kwasu bempediowego jako terapii dorosłych pacjentów chorujących na hipercholesterolemię rodzinną

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną pozytywną rekomendację SMC 2021, jedną pozytywną warunkową rekomendację Zorginstituut Nederland (ZIN 2022) oraz jedną negatywną rekomendację NCPE 2021.

SMC, na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych, wskazywał na efekt leczenia w postaci względnej redukcji stężenia cholesterolu LDL w surowicy po 12 tygodniach leczenia.

ZIN wydał rekomendację pozytywną warunkową wskazując na niepewność co do opłacalności i długofalowych skutków leczenia kwasem bempediowym.

Negatywna rekomendacja NCPE uzasadniona była ograniczeniami przedstawionych dowodów naukowych (brak badań bezpośrednio porównujących lek z komparatorami stosowanymi obecnie w praktyce klinicznej, brak wpływu na pierwszorzędowe punkty końcowe, tj. zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz krótki okres obserwacji). Dodatkowo zwrócono uwagę na niepewność dotyczącą użyteczności kosztowej leku.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.3236.2023.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Nilemdo, bempedoic acid, tabletki powlekane 180 mg, we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia (heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna) u osób dorosłych, u których występuje nietolerancja statyn, na podstawie art. 39 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.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 20/2024 z dnia 4 marca 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Nilemdo (kwas bempediowy) we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia (heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna) u osób dorosłych, u których występuje nietolerancja statyn.

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2024 z dnia 4 marca 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Nilemdo (kwas bempediowy) we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia (heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna) u osób dorosłych, u których występuje nietolerancja statyn.
2. Raport nr OT.4211.2.2024. Nilemdo (kwas bempediowy) we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia (heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna) u osób dorosłych, u których występuje nietolerancja statyn. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 29.02.2024 r.