

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

Uzupełnienie



Warszawa
listopad 2015

Spis treści

1 Uwaga nr 1	4
2 Uwaga nr 2	14
3 Uwaga nr 3	18
4 Uwaga nr 4	37
5 Uwaga nr 5	42
6 Uwaga nr 6	43
7 Uwaga nr 7	44
8 Uwaga nr 8	45
9 Uwagi nr 9	46
10 Uwaga nr 10.....	49
11 Uwaga nr 11.....	51
12 Komentarz 1	58
13 Komentarz 2	60
14 Pozostałe uzupełnienia	61
14.1 Aktualne ceny progowe.....	61
14.2 Skuteczność ewolokumabu w modelu – źródła danych.....	72
Spis tabel.....	74
Spis ilustracji.....	76
Piśmiennictwo	77

1 Uwaga nr 1

W przedłożonej analizie klinicznej (AKL) nie przedstawiono kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w § 4. ust. 1 pkt. 3, w zakresie charakterystyki populacji, technologii zastosowanych w badaniach oraz parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań (§ 4. ust. 1 pkt. 4 lit. a i b Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W ramach AKL nie przedstawiono kryteriów wykluczenia odnoszących się do: charakterystyki technologii zastosowanych (zarówno interwencji wnioskowanej, jak i komparatora) oraz charakterystyki populacji (poza wskazaniem wykluczenia badań przeprowadzonych w populacji z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną), w której prowadzone były badania. Brak powyższych kryteriów powoduje, iż do przeglądu systematycznego włączone zostały badania, które nie są zgodne z populacją docelową wskazaną we wniosku. Kryteria selekcji chorych do badań pierwotnych, porównujących skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii u pacjentów z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP) lub hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP), wykluczają bowiem z badań pacjentów spełniających warunek wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych określonych we wnioskowanym wskazaniu. Ponadto niespełnienie powyższego punktu wynika z faktu, iż w ramach wykonanego przeglądu, a tym samym całej analizy wykluczono pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej. Powyższe ograniczenie populacji w stosunku do treści wnioskowanego wskazania (dorośli chorzy z hipercholesterolemią rodzinną, z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH)) nie znajduje uzasadnienia klinicznego, ani nie wynika z zarejestrowanych wskazań. W związku z powyższym oraz mając na uwadze odmienne dawkowanie ewolokumabu dla przedmiotowej subpopulacji dorosłych pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami, stwierdza się również niespełnienie §5. oraz § 6. Rozporządzenia.

Nie odnaleziono specyficznych badań dla bardzo precyzyjnie określonych subpopulacji (z utrzymującym się poziomem LDL-C ≥ 160 mg/dl w FH, SP i SI + SP oraz po zdarzeniach sercowo-naczyniowych w SP i SI + SP), dlatego do przeglądu włączono badania prowadzone bez ograniczeń (w pełnych populacjach chorych z FH intensywnie leczonych statynami, pacjentów z hipercholesterolemią intensywnie leczonych statynami i pacjentów z hipercholesterolemią i z nietolerancją statyn). Wyodrębniono również wyniki dla subpopulacji odpowiadających wnioskowanym wskazaniom refundacyjnym (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę).

Kryteria badań włączonych do analizy odnoszące się do wymienionych aspektów charakterystyki zastosowanych technologii (preparaty stosowane w grupie interwencji i

komparatora wraz z dawkowaniem) oraz charakterystyki populacji (tj. wyjściowy poziom cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl oraz historia zdarzeń sercowo-naczyniowych) zawarto w kryteriach włączenia – patrz rozdz. 3.1.1 *Analizy klinicznej*¹. Ponadto, w związku ze spodziewanym brakiem dowodów naukowych dotyczących tak wąskich populacji postanowiono, że „w przypadku braku badań w dedykowanych populacjach poszukiwano badań w określonym wskazaniu bez ograniczeń dodatkowych, tj. bez ograniczania się do wyjściowego LDL-C ≥ 160 mg/dl i/lub występowania u pacjentów zdarzeń sercowo-naczyniowych”.

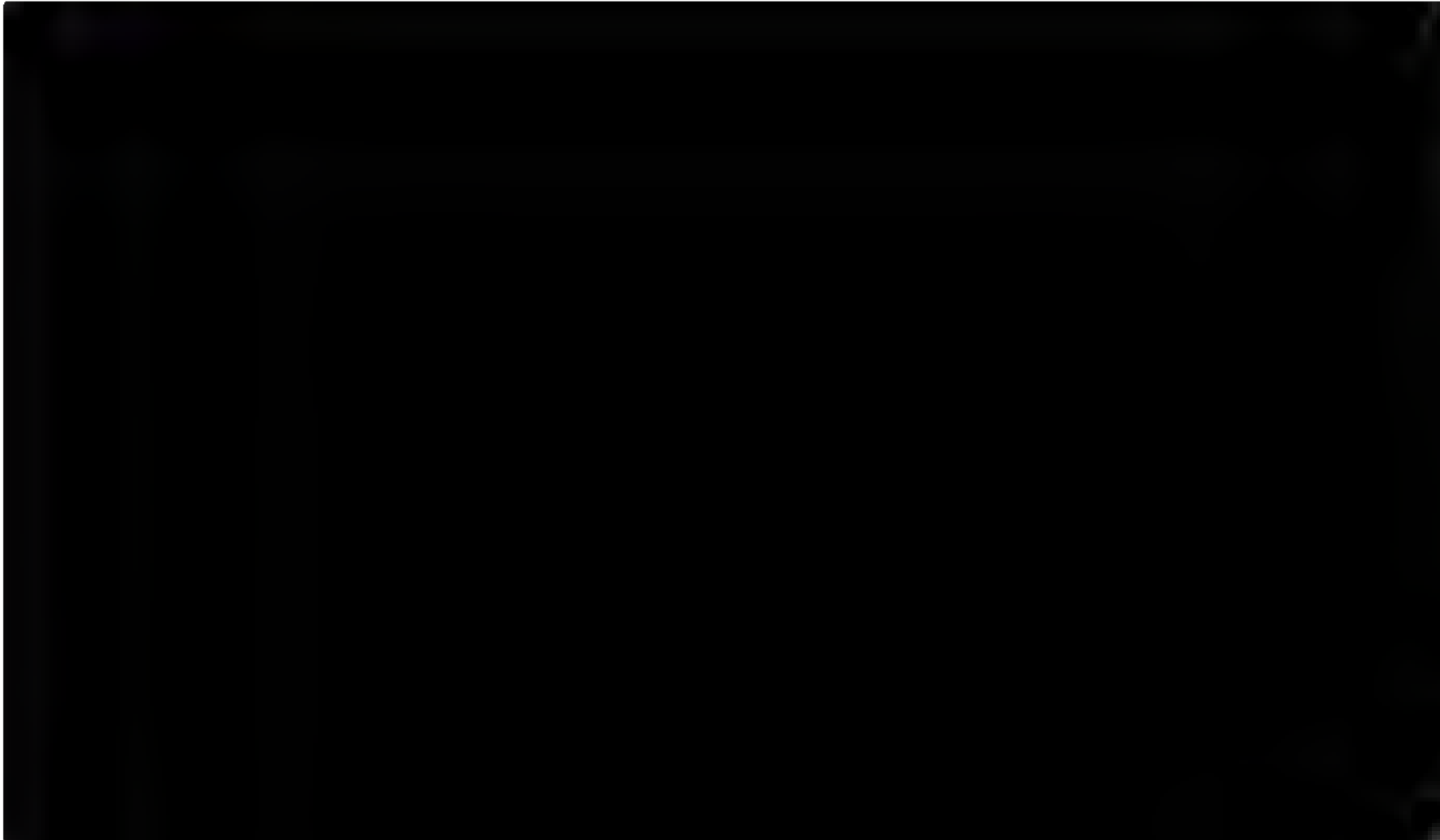
Zgodnie z informacją podaną w rozdz. 4.2. *Analizy klinicznej*¹, w procesie wyszukiwania badań nie odnaleziono żadnych badań specyficznych dla szczegółowo określonych we wniosku populacji dedykowanych. W związku z tym, do analizy włączono badania prowadzone w populacjach chorych z hipercholesterolemią szerszych niż wnioskowane, czyli w następujących populacjach:

- 1) pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną intensywnie leczonych statynami,
- 2) pacjentów z hipercholesterolemią intensywnie leczonych statynami oraz
- 3) pacjentów z hipercholesterolemią i z nietolerancją statyn.

W kryteriach selekcji badań włączonych do analizy rzeczywiście zawarte są wybrane zdarzenia sercowo-naczyniowe, jednak z danych dostarczonych przez Wnioskodawcę wynika, iż we włączonych do analizy badaniach III fazy uczestniczyli pacjenci po zdarzeniach sercowo-naczyniowych, co umożliwiło analizę skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu dla subpopulacji zgodnych z wnioskowanymi wskazaniami (dane nieopublikowane).

Dodatkowe liczne analizy, w tym predefiniowane analizy subpopulacji wykazały, że niezależnie od charakterystyki wyjściowej populacji (w tym ryzyka sercowo-naczyniowego i historii zdarzeń sercowo-naczyniowych) **stosowanie ewolokumabu wiąże się z wysoką i utrzymującą się na podobnym poziomie skutecznością w zakresie redukcji stężenia LDL-C, w porównaniu z ezetymibem i placebo – patrz wykres poniżej.**

Ryc. 1. Skuteczność ewolokumabu – redukcja stężenia LDL-C w zależności od populacji, charakterystyki pacjentów i stosowania statyn (wyniki badań III fazy; Stroes 2015²).



Redukcja poziomu LDL-C nie zależy także od wyjściowego poziomu tego parametru.

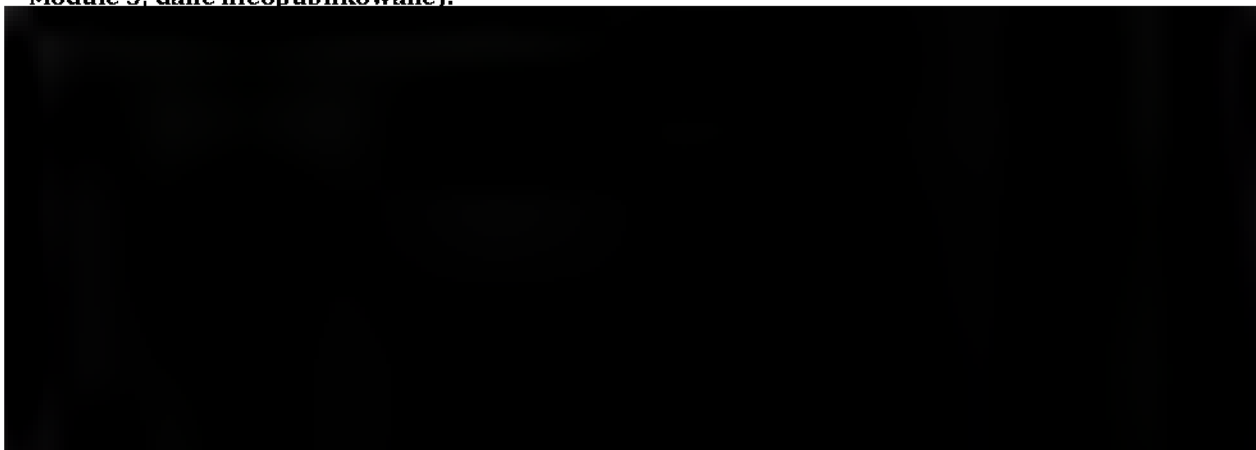
Różnica efektów leczenia w zakresie zmiany LDL-C między grupą ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W a placebo w subpopulacjach pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oscyluje w zakresie od ok. -75% do ok. -55%, natomiast między grupą ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W a ezetyimibem w zakresie od ok. -45% do ok. -35% i nie zależy od wyjściowego poziomu LDL-C - patrz wykres poniżej (dane nieopublikowane). W tych samych zakresach zawierały się wyniki uzyskane dla pełnych populacji uwzględnionych w *Analizie klinicznej*.¹

Ryc. 2. Ocena skuteczności ewolokumabu w porównaniu z placebo i ezetymibem – redukcja stężenia LDL-C w subpopulacjach pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w tyg. 10-12 (GVD Module 3; dane nieopublikowane).



Dane z badań III fazy oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ewolokumabu zawierają wyniki dotyczące pacjentów z wysokimi medianami wyjściowych poziomów LDL-C – patrz tabela poniżej (dane nieopublikowane).

Tab. 1 Ocena skuteczności EVO vs PLA- zmiana poziomu LDL-C (metoda obliczeniowa) w subpopulacjach z wysokimi medianami wyjściowych poziomów LDL-C w badaniach III fazy (GVD Module 3; dane nieopublikowane).



Dane dotyczące redukcji poziomu LDL-C pochodzące z poszczególnych badań III fazy, przeprowadzone w subpopulacjach z różnymi wartościami wyjściowymi LDL-C, również świadczą o spójności wyników, niezależnie od początkowego poziomu LDL-C – patrz wykresy poniżej (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę, Raal 2015³ oraz Koren 2014⁴). Należy zaznaczyć, że chociaż w badaniu LAPLACE-2 subpopulacja pacjentów z podwyższonym poziomem LDL-C była mało liczna, wyniki wszystkich pozostałych badań potwierdzają spójność efektów leczenia pacjentów z niskim i wysokim wyjściowym stężeniem LDL-C.

Ryc. 3 Ocena skuteczności EVO vs PLA - zmiana poziomu LDL-C (metoda złożona) po 10-12 tyg. leczenia - badanie RUTHERFORD-2.³



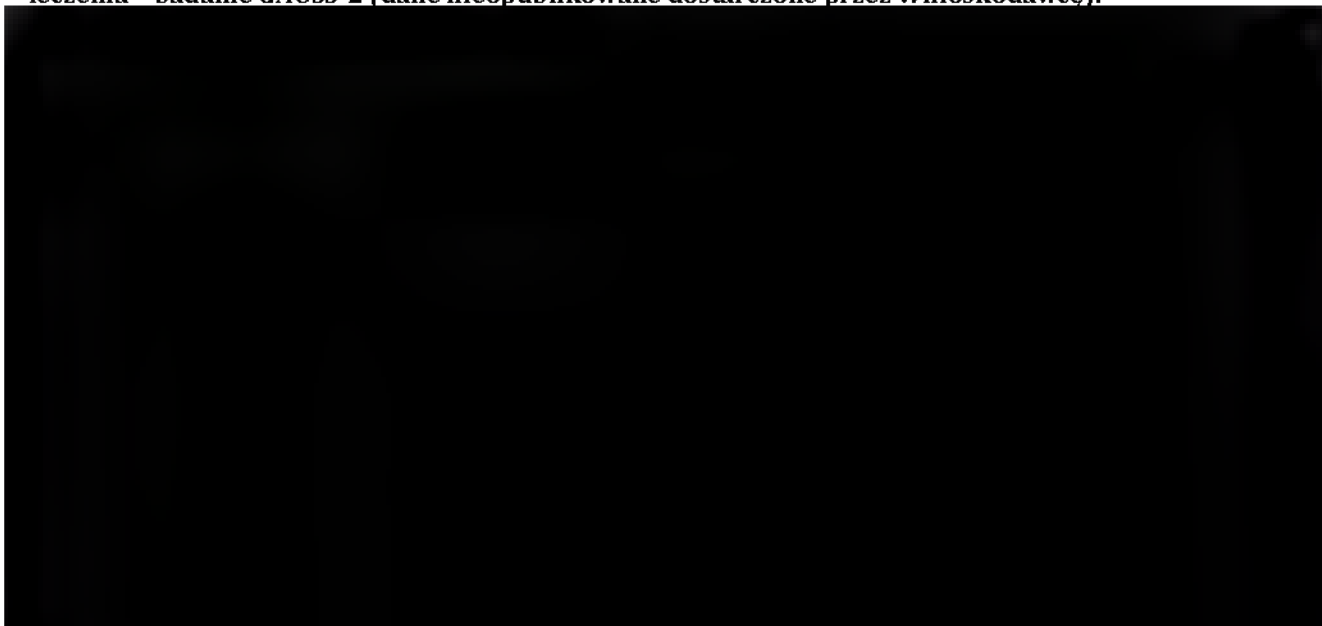
Ryc. 4 Ocena skuteczności EVO vs PLA – zmiana poziomu LDL-C (metoda złożona) po 10-12 tyg.



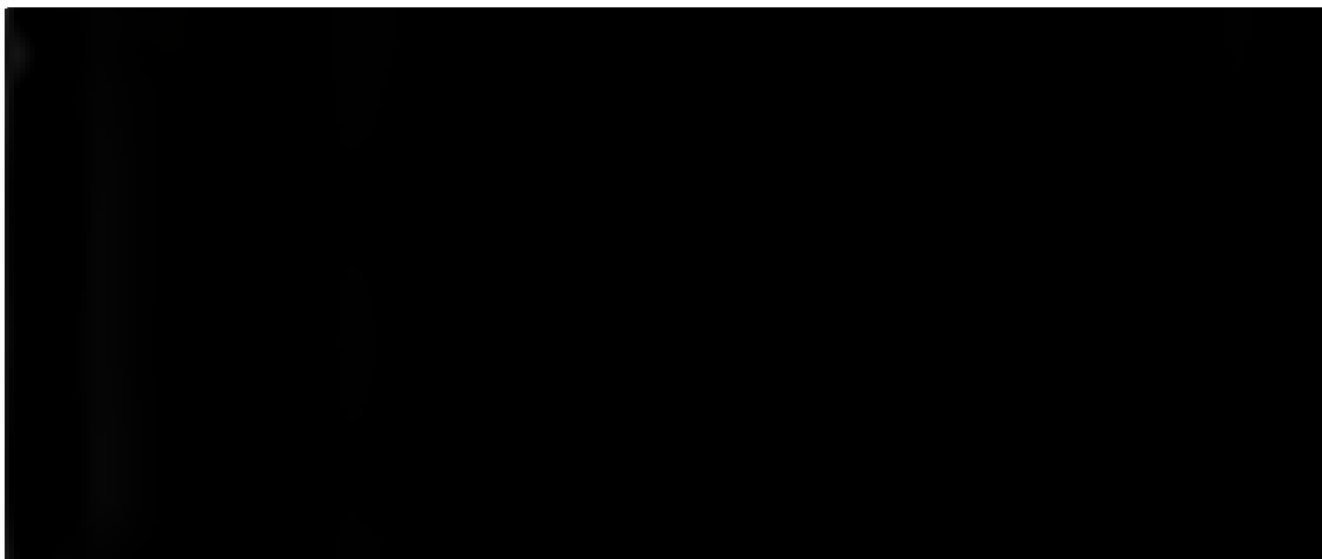
Ryc. 5 Ocena skuteczności EVO vs PLA – zmiana poziomu LDL-C (metoda złożona) po 10-12 tyg. leczenia – badanie LAPLACE-2 (chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie; dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę).



Ryc. 6 Ocena skuteczności EVO vs EZE- zmiana poziomu LDL-C (metoda złożona) po 10-12 tyg. leczenia – badanie GAUSS-2 (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę).



Ryc. 7 Ocena skuteczności EVO vs PLA – zmiana poziomu LDL-C (metoda złożona) po 10-12 tyg. leczenia – badanie MENDEL-2.³



W związku z powyższym ograniczenie populacji docelowej nie jest związane ze zmianą skuteczności leczenia. Z klinicznego punktu ewolokumab powinien być stosowany u wszystkich chorych zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ograniczenie populacji względem wskazania rejestracyjnego, w tym szczegółowe kryteria refundacyjne, dające możliwość dostępu do leczenia chorych z obiektywnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym konsultowano w zespole ekspertów klinicznych. Formalny konsensus środowiska ekspertów związanych z leczeniem hiperlipidemii, obejmujący poziom LDL (ang. *low density lipoproteins*, LDL) oraz definicje intensywności leczenia statynami oraz nietolerancji statyn, jest w trakcie przygotowania do publikacji.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) ewolokumabu. Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, tj. pacjentom z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy mogą odnieść największą korzyść ze stosowania ewolokumabu. Stosowanie ewolokumabu związane jest z wysoką skutecznością we wszystkich analizowanych wskazaniach. Proponowane ograniczenie populacji jest zgodne ze stanowiskiem ekspertów i jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego. Finansowanie ewolokumabu w populacji najbardziej potrzebujących pacjentów przyniesie największe korzyści w systemie ochrony zdrowia.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu nie włączono badań prowadzonych w populacji chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (ang. *homozygous familial hypercholesterolemia*, HoFH) ze względu na odmienną specyfikację choroby i jej leczenia oraz bardzo niskie rozpowszechnienie tej postaci hipercholesterolemii w porównaniu z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*, HeFH).

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology*, ESC) z 2012 r. za nieprawidłowe uznaje się stężenia frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) $\geq 3,0$ mmol/l (115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego (ang. *total cholesterol*, TC) $\geq 5,0$ mmol/l (190 mg/dl) w osoczu.⁵ Stężenie cholesterolu LDL u nieleczonych pacjentów z HeFH zazwyczaj mieści się w zakresie 8-15 mmol/l (310-580 mg/dl), czyli przekracza normę ok. 3-5 razy, podczas gdy u pacjentów z HoFH pozbawionych leczenia, jest ono dużo wyższe – 12-30 mmol/l (460-1160 mg/dl) i przekracza normę ok. 4-10 razy. Przekłada się to na znacznie większe obciążenie chorobą pacjentów z HoFH. U nieleczonych chorych z HeFH choroba wieńcowa pojawia się zazwyczaj przed 55 r.ż. (u mężczyzn) lub przed 60 r.ż. (u kobiet), a u chorych z HoFH zazwyczaj w bardzo wczesnym okresie życia. W przypadku braku leczenia chorzy z HoFH umierają zazwyczaj przed 20 r.ż. Dodatkowo, po rozpoznaniu HeFH i poddaniu pacjenta terapii obniżającej poziom cholesterolu, rozwój miażdżycy można znacznie osłabić i zapobiec rozwinięciu się choroby niedokrwiennej serca.⁶ Leczeni pacjenci z HoFH mogą przeżyć ok. 33 lat.⁷

Znaczna różnica między HeFH i HoFH występuje również w zakresie wskaźników epidemiologicznych. HeFH jest jedną z najczęściej występujących na świecie chorób genetycznych i dotyczy ok. 1 na 200-500 osób, podczas gdy HoFH występuje niezwykle rzadko – z częstością ok. 1 na 1 000 000 żywych urodzeń.^{6,8,9} Biorąc pod uwagę powyższe współczynniki i nie uwzględniając znacznie wyższej śmiertelności w przypadku HoFH (założenie konserwatywne), można stwierdzić, że postać homozygotyczna hipercholesterolemii rodzinnej występuje co najmniej 2000 razy rzadziej niż postać heterozygotyczna i dotyczy może bardzo niewielkiej populacji w Polsce.

Zgodnie z informacją uzyskaną od eksperta klinicznego [REDAKTOWANE] nie ma chorych leczonych na HoFH. Pacjenci Ci umierają w młodym wieku bez wcześniejszej diagnozy w kierunku hipercholesterolemii. Z tego względu nie uwzględniono tej populacji jako populacja docelowa. Z kolei we wniosku nie doprecyzowano postaci hipercholesterolemii rodzinnej. Należy jednak uznać, że ze względu na brak chorych z HoFH opis jest jednoznaczny ze wskazaniem jedynie jako populacji HeFH. W związku z powyższym konieczne było wykluczenie z *Analizy klinicznej*¹ chorych z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii.

2 Uwaga nr 2

Przyjęte w AKL kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w § 4. ust. 1 pkt 3. Rozporządzenia, w zakresie parametrów skuteczności, stanowiących przedmiot badań, nie uwzględniają klinicznych punktów końcowych, dotyczących częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (takich jak m.in.: zawał serca, udar, niestabilna dusznicza bolesna). W wyniku zastosowania przyjętych w przedłożonych analizach kryteriów selekcji dot. punktów końcowych, w ramach AKL nie przedstawiono dowodów (w tym niższej jakości) na wpływ wnioskowanej technologii na powyższe twarde punkty końcowe. (§ 4. ust. 1 pkt 4 lit. c Rozporządzenia).

Redukcja poziomu LDL-C jest głównym celem leczenia hipercholesterolemii i pochodnym punktem końcowym powszechnie ocenianym w badaniach klinicznych (surogatem) na podstawie którego można wiarygodnie wnioskować o klinicznej wartości leku.

Według danych pochodzących z metaanalizy 26 badań randomizowanych (90 056 chorych) **obniżeniu LDL-C o każde 1,0 mmol/l (~40 mg/dl) odpowiada 22-procentowa redukcja śmiertelności i chorobowości z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego.**^{10,11,12} Według wyników innej metaanalizy (148 321 pacjentów) redukcja stężenia LDL-C o 1,0 mmol/l zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej w ciągu 6 lat aż do 36% niezależnie od wyjściowego poziomu ryzyka.¹³ 10-procentowa redukcja stężenia cholesterolu u 40-latka wiąże się z 50-procentowym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia choroby serca w ciągu najbliższych 5 lat. U 70-latka taka sama redukcja przyniesie 20-procentowe zmniejszenie ryzyka.¹⁴ Liczne metaanalizy potwierdziły również, że obniżenie stężenia LDL-C przy pomocy leków innych niż statyny prowadzi do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego.^{13,15,16,17,18}

W próbach klinicznych potwierdzono także, że redukcja stężenia LDL-C do $\leq 1,8$ mmol/l (ok. 70 mg/dl) wiąże się z najmniejszym ryzykiem występowania ponownych incydentów sercowo-naczyniowych w prewencji wtórnej.¹⁰ Zgodnie z wytycznymi ESC z 2012 r. u osób z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (w tym osób objętych prewencją wtórną chorób sercowo-naczyniowych powinno być utrzymywane stężenie LDL-C $< 1,8$ mmol/l (ok. 70 mg/dl) lub na poziomie o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości przed leczeniem^{5,19}

Zgodnie z wynikami metaanalizy obejmującej 38 153 pacjentów leczonych statynami (patrz tabela poniżej) pacjenci, którzy w wyniku leczenia osiągają najniższe poziomy LDL-C ($< 1,3$ mmol/l [< 50 mg/ml]) mają znacznie niższe ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych niż pacjenci z wyższymi poziomami LDL-C. Ponad 40% pacjentów włączonych do metaanalizy i leczonych statynami w dawkach o wysokiej intensywności działania nie osiągnęło jednak zalecanego poziomu LDL-C < 70 mg/dl.²⁰

Tab. 2 Ryzyko występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od osiągniętego stężenia LDL-C.20

Wynik	Osiągnięty poziom LDL-C, [mg/dl]						
	<50 (n = 4 375)	od 50 do <75 (n = 10 395)	od 75 do <100 (n = 10 091)	od 100 do <125 (n = 8 953)	od 125 do <150 (n = 3 128)	od 150 do <175 (n = 836)	≥175 (n = 375)
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, n (%)	194 (4,4)	1185 (11,4)	1,664 (16,5)	1 480 (16,5)	557 (17,8)	184 (22,0)	123 (32,8)
Skorygowane HR* [95% CI]	0,44 [0,35–0,55]	0,51 [0,42–0,62]	0,56 [0,46–0,67]	0,58 [0,48–0,69]	0,64 [0,53–0,79]	0,71 [0,56–0,89]	1,00 [ref]
Poważne zdarzenia wieńcowe, n (%)	129 (2,9)	918 (8,8)	1 431 (14,2)	1 336 (14,9)	492 (15,7)	170 (20,3)	107 (28,5)
Skorygowane HR* [95% CI]	0,47 [0,36–0,61]	0,53 [0,43–0,65]	0,58 [0,48–0,71]	0,62 [0,51–0,75]	0,67 [0,55–0,83]	0,78 [0,61–0,99]	1,00 [ref]
Poważne zdarzenia mózgowo-naczyniowe, n (%)	72 (1,6)	315 (3,0)	302 (3,0)	205 (2,3)	91 (2,9)	21 (2,5)	23 (6,1)
Skorygowane HR* [95% CI]	0,36 [0,22–0,59]	0,46 [0,30–0,71]	0,49 [0,32–0,75]	0,45 [0,29–0,69]	0,58 [0,36–0,91]	0,43 [0,24–0,78]	1,00 [ref]

HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*); ref – referencyjny (dla najwyższego poziomu LDL-C); * skorygowane względem wieku, płci, palenia tytoniu, występowania cukrzycy, ciśnienia skurczowego, stężenia HDL-C i badania.

Redukcja stężenia LDL-C stanowi główny cel leczenia hipercholesterolemii m.in. według wytycznych Rady Redakcyjnej Polskiego Forum Profilaktyki Układu Krążenia (PFP)²¹ z 2012 r., wytycznych panelu ekspertów (*Expert Dyslipidemia Panel*) Międzynarodowego Towarzystwa Miażdżycowego (ang. *International Atherosclerosis Society*, IAS) z 2014 r.²² oraz wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (ang. *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*, ESC/EAS 2011).^{10,11}

Cząsteczki lipoprotein wysokiej gęstości (ang. *high density lipoproteins*, **HDL**) nie wywołują miażdżycy, a wręcz przeciwnie, mają właściwości antyaterogenne, natomiast LDL są aterogenne. Cząsteczki o bardzo małej gęstości (ang. *very low density lipoproteins*, **VLDL**) nie są aterogenne, ale duże stężenie tych lipoprotein bogatych w TG może być przyczyną zapalenia trzustki.^{5,19}

Cholesterol innych frakcji poza lipoproteinami o dużej gęstości (ang. *high density lipoproteins* **nie-HDL-C**) stanowi cholesterol zawarty w cząsteczkach LDL, lipoprotein o pośredniej wielkości i VLDL. Poziom **nie-HDL-C** pozwala wnioskować o ryzyku sercowo-naczyniowym w podobnym lub wyższym stopniu niż stężenie LDL-C.^{5,19}

Podwyższony poziom stężenia triglicerydów (**TG**) i małe stężenie HDL-C stanowią niezależne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, ale wydają się, że mniej istotne niż hipercholesterolemia. Duże stężenie lipoproteiny A (**Lp(a)**) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem choroby wieńcowej i udaru niedokrwinnego, ale nie ma randomizowanych badań, które wykazałyby, że redukcja stężenia Lp(a) zmniejsza ryzyko występowania chorób układu sercowo-naczyniowego.^{5,19}

Stężenie apolipoproteiny B (**ApoB**) jest często oznaczane razem ze stężeniem LDL-C w badaniach z oceną klinicznych wyników leczenia, można posługiwać się stężeniem apoB zamiast stężenia LDL-C, ale nie stanowi ono dodatkowej wartości w ocenie ryzyka. Oznaczanie stężenia ApoB jest jednak mniej narażone na błędy laboratoryjne niż stężenia LDL-C, zwłaszcza u pacjentów z hipertriglicydemią. Zgodnie z wytycznymi ESC z 2012 r. u pacjentów z grupy bardzo dużego lub dużego ryzyka powinno ono wynosić odpowiednio < 80 mg/dl i < 100 mg/dl.^{5,19}

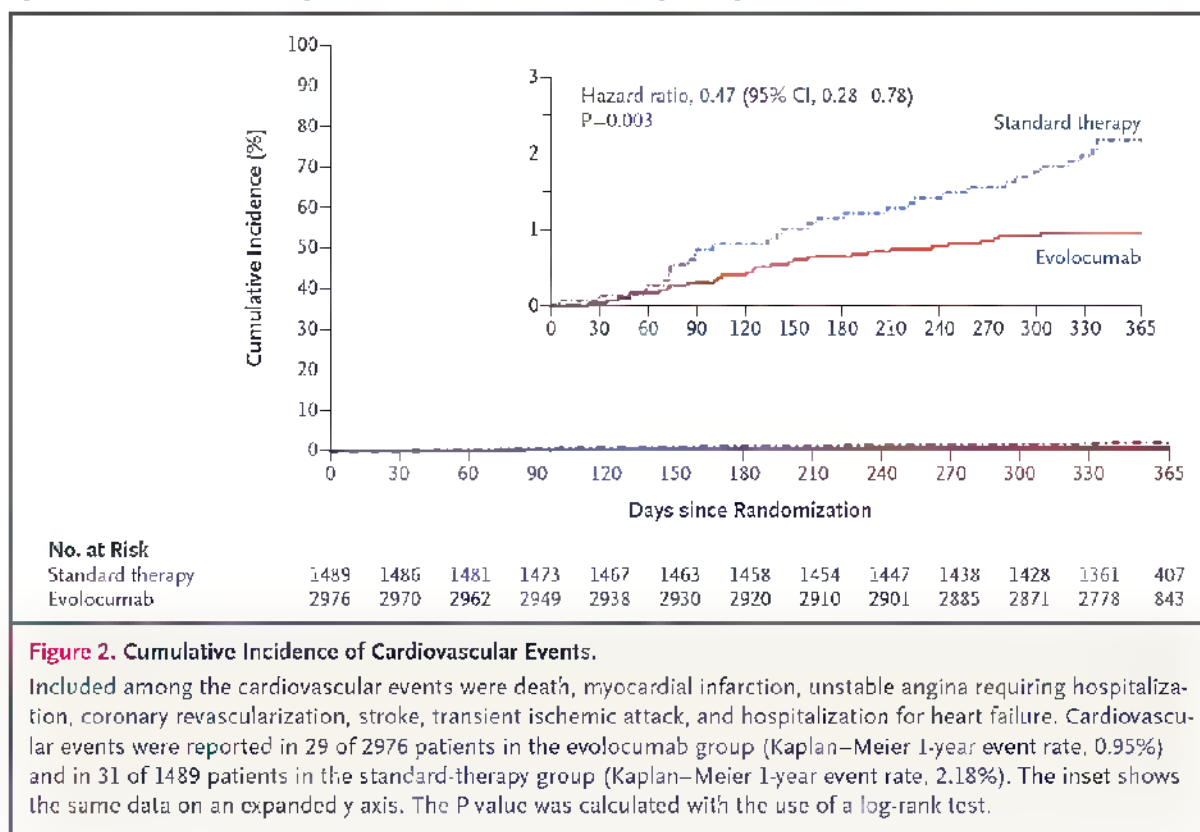
Apolipoproteina A1 (**ApoA1**) jest główną apoproteiną HDL. Stosunek stężenia ApoB do stężenia ApoA1 (**ApoB/ApoA1**) stanowi jeden z najsilniejszych wskaźników ryzyka. Wciąż nie ustalono jednak, czy ten parametr powinien być wykorzystywany jako cel leczenia. Oznaczenia apolipoprotein nie są jednak obecnie dostępne wszystkim lekarzom, są droższe niż aktualna praktyka oraz nie dostarczają więcej informacji, stąd ich stosowanie nie jest jeszcze powszechnie zalecane.^{5,19} Mniej zalecany przy ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego jest stosunek TC/HDL-C, ponieważ prowadzi do częstych błędów.²³

Ponadto należy podkreślić, że do *Analizy klinicznej*¹ włączono również wyniki przedłużonych obserwacji badań II i III fazy - badań OSLER-1 i OSLER-2 (liczba pacjentów wynosiła odpowiednio: 1 324 i 3 141; mediana okresu obserwacji wyniosła 11,1

miesiący). W badaniach tych oceniano twarde punkty końcowe i wykazano, że zdarzenia sercowo-naczyniowe łącznie, MACE (złożony punkt końcowy post hoc: zgon, duże zdarzenia wieńcowe, duże zdarzenia mózgowo-naczyniowe), rewaskularyzacja wieńcowa oraz przemijający napad niedokrwienności występowały istotnie statystycznie częściej w grupie opieki standardowej w porównaniu do grupy ewolokumabu w skojarzeniu z terapią standardową.

W analizie wykazano, że po 1 roku stosowania ewolokumabu w skojarzeniu z terapią standardową częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych uległa istotnej statystycznie redukcji o 53% w porównaniu do grupy przyjmującej tylko terapią standardową (HR=0,47 [95% CI: 0,28; 0,78], p=0,003 - Sabatine 2015²⁴; patrz rozdz. 6.4.2.3 *Analizy klinicznej*).

Ryc. 8. Skumulowane częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych – Sabatine 2015²⁴.



3 Uwaga nr 3

W analizie podstawowej analizy ekonomicznej (AE) nie przedstawiono zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt. 5 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: Nie przedstawiono danych wejściowych (kosztów poszczególnych produktów leczniczych, zawierających statyny oraz danych NFZ, na podstawie których określono udziały w rynku tych leków) wykorzystanych do oszacowania rocznego kosztu statyn, uwzględnionego w modelu. Nie przedstawiono również jakie procedury i świadczenia oraz jakie były ich koszty, zostały uwzględnione w oszacowaniu kosztów poszczególnych stanów z modelu i procedur, przedstawionych w rozdz. 6.9.2 AE. Analogiczna uwaga ma zastosowanie do analizy wpływu na budżet (AWB) co skutkuje niespełnieniem również § 6. ust. 1 pkt. 8 Rozporządzenia.

Analiza ekonomiczna

Uzupełnienie kosztów poszczególnych produktów leczniczych zawierających statyny oraz danych NFZ, na podstawie których określono udziały w rynku tych leków, wykorzystanych do oszacowania rocznego kosztu statyn, uwzględnionego w modelu ekonomicznym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 3. Koszty jednostkowe statyn.

Nazwa preparatu	EAN	Dawka, mg/tabł.	Liczba tabletek w opak.	Liczba sprzedanych opakowań*	Liczba sprzedanych dawek	Udział, %	Cena detailed* *, PLN/opak.	Koszt pacjenta* *, PLN/opa k.	Koszt NFZ, PLN/opak.	Koszt NFZ za dawkę*** , PLN	Koszt wspólny NFZ i pacjenta za dawkę***, PLN
atorwastatyna											
Apo-Atorva	5909990787647	40	30	49045	1471350	1%	33,03	21,58	11,45	0,38	1,10
Atorgamma	5909990792887	40	30	14	420	0%	22,25	10,8	11,45	0,38	0,74
Atoris	5909990623464	40	30	623366	18700980	13%	27,69	16,24	11,45	0,38	0,92
Atoris	5909990623471	40	60	43885	2633100	2%	54,85	31,95	22,9	0,38	0,91
Atoris	5909990623488	40	90	22068,6	1986174,228	1%	87,76	53,4	34,36	0,38	0,98
Atoris	5909990885374	80	30	23616	708480	1%	54,87	31,97	22,9	0,76	1,83
Atorvagen	5909990938995	40	30	6113	183390	0%	20,44	8,99	11,45	0,38	0,68
Atorvastatin Bluefish	5909990887286	40	30	69156	2074680	1%	17,04	5,59	11,45	0,38	0,57
Atorvastatin Genoptim	5909990900275	40	30	12601	378030	0%	18,96	7,51	11,45	0,38	0,63
Atorvastatin Genoptim	5909990900459	80	30	0	0	0%	33,38	10,48	22,9	0,76	1,11
Atorvastatinum 123ratio	5909990849246	40	30	19705	591150	0%	21,44	9,99	11,45	0,38	0,71
Atorvasterol	5909990078028	40	30	247097,7	7412930	5%	39,83	28,38	11,45	0,38	1,33
Atorvasterol	5909991041298	80	30	0	0	0%	36,09	13,19	22,9	0,76	1,20
Atorvox	5909990573547	40	30	102618	3078540	2%	29,63	18,18	11,45	0,38	0,99

Nazwa preparatu	EAN	Dawka, mg/tabł.	Liczba tabletek w opak.	Liczba sprzedanych opakowań*	Liczba sprzedanych dawek	Udział, %	Cena detaliczna* *, PLN/opak.	Koszt pacjenta* *, PLN/opak.	Koszt NFZ, PLN/opak.	Koszt NFZ za dawkę***, PLN	Koszt wspólny NFZ i pacjenta za dawkę***, PLN
Atorvox	5909990849390	80	30	1089,5	32685	0%	60,29	37,39	22,9	0,76	2,01
Atractin	5909990078356	40	30	49300,67	1479020,1	1%	30,19	18,74	11,45	0,38	1,01
Atrox	5909991011383	80	30	10013	300390	0%	42,48	19,58	22,9	0,76	1,42
Atrox 40	5907695215151	40	60	0	0	0%	33,23	10,33	22,9	0,38	0,55
Atrox 40	5909991124816	40	30	226388	6791640	5%	29,97	18,52	11,45	0,38	1,00
Corator	5909991151119	40	30	50839	1525170	1%	30,86	19,41	11,45	0,38	1,03
Lambrinex	5909990905782	40	30	283726	8511780	6%	21,45	10	11,45	0,38	0,72
Larus	5909990078790	40	30	4152	124560	0%	27,39	15,94	11,45	0,38	0,91
Pharmastatin	5909990745340	40	30	6952	208560	0%	21,12	9,67	11,45	0,38	0,70
Storvas	5909990755554	80	30	3	90	0%	53,15	30,25	22,9	0,76	1,77
Storvas	5909990755578	40	30	23613,33	708399,999	1%	27,47	16,02	11,45	0,38	0,92
Storvas CRT	5909991042134	40	30	17357	520710	0%	21,57	10,12	11,45	0,38	0,72
Storvas CRT	5909991042141	80	30	533	15990	0%	41,34	18,44	22,9	0,76	1,38
Torvacard	5909990957071	80	30	5151	154530	0%	48,84	25,94	22,9	0,76	1,63
Torvacard 40	5909990338436	40	30	238342	7150260	5%	26,79	15,34	11,45	0,38	0,89
Torvacard 40	5909990338443	40	90	11370,99	1023389,14	1%	78,04	43,68	34,36	0,38	0,87
Torvalipin	5909990053278	40	30	150291,3	4508740	3%	26,44	14,99	11,45	0,38	0,88
Tulip 40 mg	5909990810161	40	30	175832,9	5274987,9	4%	29,06	17,61	11,45	0,38	0,97

Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu hipercholesterolemii
– uzupełnienie

Nazwa preparatu	EAN	Dawka, mg/tabł.	Liczba tabletek w opak.	Liczba sprzedanych opakowań*	Liczba sprzedanych dawek	Udział, %	Cena detailed* *, PLN/opak.	Koszt pacjenta* *, PLN/opa k.	Koszt NFZ, PLN/opak.	Koszt NFZ za dawkę*** , PLN	Koszt wspólny NFZ i pacjenta za dawkę***, PLN
Tulip 40 mg	5909990810178	40	60	0	0	0%	36,1	13,2	22,9	0,38	0,60
Tulip 40 mg	5909990810185	40	90	0	0	0%	52,9	18,54	34,36	0,38	0,59
Tulip 80 mg	5909990810208	80	30	5513	165390	0%	60,81	37,91	22,9	0,76	2,03
rozuwastatyna											
Ridlip	5909991000158	20	28	135519	3794532	3%	20,47	9,78	10,69	0,38	0,73
Ridlip	5909991000165	40	28	43467	1217076	1%	30,54	9,16	21,38	0,76	1,09
Romazic	5909990919659	20	30	1068	32040	0%	17,15	5,7	11,45	0,38	0,57
Rosutrox	5909991085759	20	28	15	420	0%	16,13	5,44	10,69	0,38	0,58
Rosutrox	5909991085841	40	28	5	140	0%	30,54	9,16	21,38	0,76	1,09
Roswera	5909990895533	20	28	489814,5	13714807	10%	25,65	14,96	10,69	0,38	0,92
Roswera	5909990895786	40	28	95940	2686320	2%	49,82	28,44	21,38	0,76	1,78
Suwardio	5909990791873	20	28	184603	5168884	4%	16,13	5,44	10,69	0,38	0,58
Zahron	5909990802685	20	28	524946,8	14698510,12	11%	18,06	7,37	10,69	0,38	0,65
Zahron	5909990802753	40	28	182	5096	0%	29,97	8,99	20,98	0,75	1,07
Zaranta	5909990777839	20	28	206757,8	5789217	4%	18,06	7,37	10,69	0,38	0,65
simwastatyna											
Apo-Simva 40	5909990618293	40	30	27335,93	410039	0%	23,52	15,88	7,64	0,51	1,57
Simcovas	5909990649655	40	28	59880	838320	1%	17,9	10,77	7,13	0,51	1,28

Nazwa preparatu	EAN	Dawka, mg/tabł.	Liczba tabletek w opak.	Liczba sprzedanych opakowań*	Liczba sprzedanych dawek	Udział, %	Cena detaliczna* *, PLN/opak.	Koszt pacjenta* *, PLN/opak.	Koszt NFZ, PLN/opak.	Koszt NFZ za dawkę***, PLN	Koszt wspólny NFZ i pacjenta za dawkę***, PLN
Simcovas	5909991048495	40	30	16262	243930	0%	8,1	2,43	5,67	0,38	0,54
Simgal	5909990860418	40	28	8802	123228	0%	30,04	22,91	7,13	0,51	2,15
Simorion	5909990794089	40	28	14770	206780	0%	18,12	10,99	7,13	0,51	1,29
Simorion	5909990794096	40	98	253	12397	0%	60,07	35,13	24,94	0,51	1,23
Simratio 40	5909991019945	40	28	6104	85456	0%	30,04	22,91	7,13	0,51	2,15
SimvaHEXAL 40	5909990623334	40	30	29361	440415	0%	28,06	20,42	7,64	0,51	1,87
Simvacard 40	5909990940318	40	28	101256,3	1417588,2	1%	30,16	23,03	7,13	0,51	2,15
Simvachol	5909990941223	40	28	14602	204428	0%	21,08	13,95	7,13	0,51	1,51
Simvagama 40	5909991146214	40	30	928	13920	0%	21,82	14,18	7,64	0,51	1,45
Simvagen 40	5909990743667	40	28	75735	1060290	1%	14,16	7,03	7,13	0,51	1,01
Simvastatin 40	5909990037582	40	30	11533,8	173006,9999	0%	17,97	10,33	7,64	0,51	1,20
Simvastatin Bluefish	5909990724031	40	28	50324	704536	1%	13,03	5,9	7,13	0,51	0,93
Simvastatin Genoptim	5907553016029	40	28	31109	435526	0%	14,33	7,2	7,13	0,51	1,02
Simvastatinum 123ratio	5909990635658	40	28	14315	200410	0%	14,15	7,02	7,13	0,51	1,01
Simvastatinum Accord	5909990706631	40	28	17	238	0%	7,48	2,24	5,24	0,37	0,53
Simvasterol	5909990927838	40	28	134189	1878646	1%	33,78	26,65	7,13	0,51	2,41
Vasilip	5909990982714	40	28	87742	1228388	1%	22,22	15,09	7,13	0,51	1,59

Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu hipercholesterolemii
– uzupełnienie

Nazwa preparatu	EAN	Dawka, mg/tabł.	Liczba tabletek w opak.	Liczba sprzedanych opakowań*	Liczba sprzedanych dawek	Udział, %	Cena detaliczna* , PLN/opak.	Koszt pacjenta* , PLN/opa k.	Koszt NFZ, PLN/opak.	Koszt NFZ za dawkę*** , PLN	Koszt wspólny NFZ i pacjenta za dawkę***, PLN
Ximve	5909990935314	40	30	51005	765075	1%	23,19	15,55	7,64	0,51	1,55
Zocor 40	5909990769124	40	28	243293,5	3406109	2%	29,02	21,89	7,13	0,51	2,07

* wg danych NFZ za rok 2014²⁵; ** w oparciu o Obwieszczenie MZ²⁶; *** w związku z brakiem refundowanego preparatu symwastatyny w dawce 80 mg w Obwieszczeniu MZ przyjęto, że chory przyjmuje na dobę dwie tabletki symwastatyny w dawce 40 mg.

Analiza wpływu na budżet

W Analizie wpływu na budżet dane sprzedażowe NFZ, na podstawie których określono liczby chorych leczonych statynami i ezetymibem w kolejnych latach przedstawiono w zakładkach arkusza Excel dołączonego do analizy. Zakładki zostały ukryte dla większej przejrzystości arkusza, jednak są dostępne.

Tabelaryczne zestawienie wartości na podstawie których dokonano oszacowań zgodnie z § 6. ust. 1 pkt. 8 Rozporządzenia przedstawiono w rozdziałach 2.2, 2.6 oraz 2.10 Analizy wpływu na budżet (patrz poniższe tabele).

Tab. 8. Chorzy z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

Rok	2017	2018	2019	2020	2021	Źródło danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Tab. 10. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których ewelokumab może być zastosowany.

Wskazanie	2017	2018	2019	2020	2021	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Tab. 11. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Wskazanie	Liczebność	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Roczne liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją oraz przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przedstawiono w poniższej tabeli (szczegółowe oszacowanie liczebności populacji w każdym ze wskazań przedstawiono poniżej).

Tab. 13. Chorzy z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami – populacja docelowa.

Rok	2017	2018	2019	2020	2021	Źródło danych
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

STA – statyny; EZE – ezetymib; EVO – ewolokumab.

Tab. 15. Chorzy z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – populacja docelowa.

Rok	2017	2018	2019	2020	2021	Źródło danych
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]

EVO – ewolokumab.

Tab. 16. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.

Parametr	Wartość	Źródło danych
Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku*		
Chorzy z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami	██████████ ██████████	Patrz populacja docelowa
Chorzy z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym	██████████ ██████████	Patrz populacja docelowa
Chorzy z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym	██████████ ██████████	Patrz populacja docelowa
Koszt ezetymibu		
Ezetrol, 10 mg x 28 tabl., cena detaliczna	██████████	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r.
Liczba opakowań ezetymibu/rok		
Liczba opakowań ezetymibu/rok	██████	ChPL
Koszt ewolokumabu – analiza bez RSA		
Repatha, 140 mg 1 wstrzykiwacz, cena detaliczna	██████████	Dane Wnioskodawcy
Repatha, 140 mg 2 wstrzykiwacze, cena detaliczna	██████████	
RSA - payback		
Repatha, 140 mg 1 wstrzykiwacz, cena detaliczna	██████	Dane Wnioskodawcy
Repatha, 140 mg 2 wstrzykiwacze, cena detaliczna	██████	
Liczba opakowań ewolokumabu/rok		
Repatha, 140 mg 1 wstrzykiwacz, cena detaliczna	██████	ChPL
Repatha, 140 mg 2 wstrzykiwacze, cena detaliczna	██████	

Parametr	Wartość	Źródło danych
Koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych u 1 chorego/rok		
Chorzy z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami	[Redacted]	Na podstawie wyników uzyskanych w modelu ekonomicznym
Chorzy z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym	[Redacted]	
Chorzy z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	

* liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją oraz przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przedstawiono powyżej.

4 Uwaga nr 4

W analizie podstawowej AE nie przedstawiono wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt. 6 Rozporządzenia).
Wyjaśnienie: Nie przedstawiono założeń i/lub uzasadnienia dla ich przyjęcia, na podstawie których:

- a) określono w AE wpływ ewolokumabu na zdarzenia sercowo-naczyniowe (zakończone i niezakończone zgonem) — przedstawionych np. w tabl. 43 i 44, w świetle braku takich danych w badaniach włączonych do AKL (co wskazano w punkcie 2 niniejszego pisma). Nie przedstawiono także metodyki tychże oszacowań.

W analizie ekonomicznej przyjęto wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych niezależnie od leczenia w oparciu o metaanalizę 26 badań klinicznych dla statyn (N=169 138, CTTC* 2010³⁷). Wielkość wpływu obniżenia stężenia cholesterolu LDL o 1 mmol/l na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz źródła tych wartości przedstawiono w tabeli 13 w rozdz. 6.6.2. Skuteczność dla ewolokumabu w postaci obniżenia stężenia cholesterolu LDL w odniesieniu do wartości początkowych (przekładającego się na redukcja częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych jak wspomniano powyżej) przyjęto w oparciu o badania kliniczne – RUTHERFORD-2, LAPLACE-2 i GAUSS-2 – i przedstawiono w tabeli 8 w rozdz. 6.6.1. Wpływ leczenia na występowanie zabiegu aferezy jest spowodowany tym, że leczenie może obniżyć wyjściowe stężenie cholesterolu LDL do wartości progowej, poniżej której zabieg ten nie jest wykonywany (patrz opis w rozdz. 6.9.2 analizy ekonomicznej).

W tabelach 43 i 44 zsumowano występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych i procedur w poszczególnych cyklach w modelu w horyzoncie dożywotnim.

- b) dla populacji SP oraz SI+SP skuteczność kliniczną określono na podstawie badań przeprowadzonych w niewłaściwej populacji chorych (szczegółowy komentarz znajduje się w pkt. 1 niniejszego pisma).

W kryteriach selekcji badań włączonych do analizy zawarte są wybrane zdarzenia sercowo-naczyniowe, jednak z danych dostarczonych przez Wnioskodawcę wynika, iż we włączonych do analizy badaniach III fazy uczestniczyli pacjenci po zdarzeniach sercowo-naczyniowych, co umożliwiło analizę skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu dla subpopulacji zgodnych z wnioskowanymi wskazaniami (dane nieopublikowane; patrz Uwaga nr 1). Dla tak specyficznych subpopulacji chorych dane nieopublikowane stanowią jedyne możliwe źródło informacji.

* Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration.

- c) przyjęto, iż różnica w drodze podania ewolokumabu i komparatorów nie powoduje różnic w użyteczności pomiędzy lekami.*

W modelu przyjęto, iż różnica w drodze podania ewolokumabu i komparatorów (ewolokumab podawany jest wstrzyknięciach, nie doustnie) nie powoduje różnic w użyteczności pomiędzy lekami. Założenie takie przyjęto, ponieważ ewolokumab jest podawany w łatwym w użyciu wstrzykiwaczu oraz znacznie rzadziej niż pozostałe leki podawane codziennie (patrz rozdz. 6.7 w analizie ekonomicznej). Uznano, że łatwość podania i brak potrzeby codziennego podawania leku może równoważyć dyskomfort związany z jego podaniem. Co więcej brak jest opublikowanych badań wskazujących na zmniejszenie użyteczności związane z podaniem ewolokumabu.

- d) założono dla chorych w stanie ECVD, że wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na ryzyko wystąpienia HF odpowiada wpływowi stężenia cholesterolu LDL na ryzyko wystąpienia ACS.*

W oparciu o badanie CTCC 2010³⁷ przyjęto wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL o 1 mmol/l na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych takich jak: ostry zespół wieńcowych (na który składają się: zawał mięśnia sercowego i niestabilna dławica piersiowa), rewaskularyzacja, udar niedokrwienny oraz zdarzenia zakończone zgonem (choroba niedokrwienna serca i udar niedokrwienny). Ze względu na brak danych w odnalezionym badaniu w odniesieniu do niewydolności serca, przyjęto wartość dla najbardziej zbliżonego pod względem klinicznym zdarzenia do HF ze zdarzeń wymienionych powyżej, tj. ACS.

- e) przyjęto, iż w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym placebo jest zdefiniowano jako brak leczenia, w świetle danych wykorzystanych w analizie wpływu na budżet (AWB), zgodnie z którymi odsetek chorych leczonych statynami pomimo nietolerancji statyn wynosi 52%.*

Placebo stanowi naturalny komparator w grupie chorych, którzy nie mogą otrzymywać statyn. W analizie wpływu na budżet uwzględniono realne postępowanie kliniczne, które przy braku innych możliwości terapeutycznych powodują, że chorzy są leczeni, pomimo nietolerancji, minimalnymi dawkami statyn, uznając, że jakakolwiek redukcja stężenia LDL (nawet niewielka) jest pożądana. Analiza wpływu na budżet odzwierciedla ten stan. Należy sądzić, że w dłuższym horyzoncie czasowym, przy powszechnej dostępności do nowych leków hipolipemizujących, chorzy nietolerujący statyn nie będą nimi leczeni.

- f) przyjęto założenie o udziale poszczególnych opakowań w sprzedaży (nie przedstawiono opisu danych Wnioskodawcy na podstawie, których przejęto powyższy podział).*

Ze względu na niższą odpłatność pacjenta za opakowanie zawierające 2 wstrzykiwacze [REDACTED] oraz

konieczność zakupu mniejszej liczby opakowań w ciągu miesiąca (odpowiednio: 1 opakowanie vs 2 opakowania w przypadku opakowania zawierającego 1 wstrzykiwacz) spodziewana będzie większa sprzedaż opakowania zawierającego 2 wstrzykiwacze. Dlatego też przyjęto, że udział poszczególnych opakowań będzie następujący: [REDACTED]

Uznano, że opakowania z 1 wstrzykiwaczem będą stosowane najczęściej jedynie jako rozpoczęcie terapii w celu oceny reakcji chorego na nowe leczenie.

Przyjęcie większego udziału opakowania zawierającego 2 wstrzykiwacze, ze względu na niższą odpłatność pacjenta, wydaje się być uzasadnione, a dodatkowo jest założeniem konserwatywnym analizy, gdyż powoduje oszacowanie większych wydatków NFZ niż w przypadku przyjęcia większego udziału opakowania zawierającego 1 wstrzykiwacz

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSA przy uwzględnieniu 100% udziału opakowań zawierających 1 i 2 wstrzykiwacze (odpowiednio warianty A i B analizy wrażliwości);).

Chorzy z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami

Tab. 17. Wyniki analizy wrażliwości, perspektywa NFZ (analiza podstawowa z RSA).

	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Obciążenia budżetowe w scenariuszu podstawowym, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Obciążenia budżetowe dla wariantu A analizy wrażliwości, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Obciążenia budżetowe dla wariantu B analizy wrażliwości, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 18. Wyniki analizy wrażliwości, perspektywa wspólna (analiza podstawowa z RSA).

	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Obciążenia budżetowe w scenariuszu podstawowym, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Obciążenia budżetowe dla wariantu A analizy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
wrażliwości, PLN					
Obciążenia budżetowe dla wariantu A analizy wrażliwości, PLN	■	■	■	■	■

Chorzy z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym

Tab. 19. Wyniki analizy wrażliwości, perspektywa NFZ (analiza podstawowa z RSA).

	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Obciążenia budżetowe w scenariuszu podstawowym, PLN	■	■	■	■	■
Obciążenia budżetowe dla wariantu A analizy wrażliwości, PLN	■	■	■	■	■
Obciążenia budżetowe dla wariantu B analizy wrażliwości, PLN	■	■	■	■	■

Tab. 20. Wyniki analizy wrażliwości, perspektywa wspólna (analiza podstawowa z RSA).

	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Obciążenia budżetowe w scenariuszu podstawowym, PLN	■	■	■	■	■
Obciążenia budżetowe dla wariantu A analizy wrażliwości, PLN	■	■	■	■	■
Obciążenia budżetowe dla wariantu B analizy wrażliwości, PLN	■	■	■	■	■

Chorzy z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym

Tab. 21. Wyniki analizy wrażliwości, perspektywa NFZ (analiza podstawowa z RSA).

	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Obciążenia budżetowe w scenariuszu podstawowym, PLN	██████	██████	██████	██████	██████
Obciążenia budżetowe dla wariantu A analizy wrażliwości, PLN	██████	██████	██████	██████	██████
Obciążenia budżetowe dla wariantu B analizy wrażliwości, PLN	██████	██████	██████	██████	██████

Tab. 22. Wyniki analizy wrażliwości, perspektywa wspólna (analiza podstawowa z RSA).

	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Obciążenia budżetowe w scenariuszu podstawowym, PLN	██████	██████	██████	██████	██████
Obciążenia budżetowe dla wariantu A analizy wrażliwości, PLN	██████	██████	██████	██████	██████
Obciążenia budżetowe dla wariantu B analizy wrażliwości, PLN	██████	██████	██████	██████	██████

5 Uwaga nr 5

Analiza podstawowa AE nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6. (§ 5. ust. 2 pkt. 7 Rozporządzenia) Wyjaśnienie: Wraz z przedłożonym wnioskiem o objęcie refundacją nie dostarczono dokumentu elektronicznego TreeAge, na podstawie którego dokonano walidacji krzyżowej przedłożonego modelu, co zostało wskazane w rozdziale 6.11 Walidacja modelu AE.

Walidację krzyżową przeprowadzono na początkowym etapie tworzenia modelu. W toku prac i otrzymywania pozytywnych wyników walidacji dla głównych założeń analizy, nie rozwijano modelu TreeAge i został zatrzymany w fazie rozwojowej.

Tym samym nie jest dostępna wersja modelu TreeAge, który może być bezpośrednio wykorzystany do walidacji krzyżowej ostatecznej wersji modelu przygotowanej w Microsoft Excel®.

6 Uwaga nr 6

Analiza wrażliwości AE nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W opisie AE nie przedstawiono uzasadnienia dla testowania następujących wariantów:

a) 10 letniego czasu trwania terapii;

W celu zbadania wpływu znacznego skrócenia horyzontu czasowego na wyniki analizy przyjęto arbitralnie 10-letni horyzont analizy.

b) zawężenia populacji docelowej do chorych ze stężeniem LDL > 190 mg/dl, jak również przeprowadzenia analizy wrażliwości subpopulacji chorych na cukrzycę typu 2.

W analizie wrażliwości testowano wyniki dla populacji zawężonej do chorych ze stężeniem LDL > 190 mg/dl oraz subpopulacji chorych z cukrzycą typu 2 ze względu na możliwość odniesienia większych korzyści terapeutycznych u chorych z większym ryzykiem sercowo-naczyniowym, jako konsekwencja kumulacji obciążeń chorobami.

7 Uwaga nr 7

Przedłożona AWB nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt. 1 lit. b Rozporządzenia). Wyjaśnienie: Zaprezentowane przez wnioskodawcę oszacowania przedstawione w rozdziale 2.2.1 dotyczące populacji docelowej uwzględniają przyjęte arbitralnie założenia: o stopniowym wysyceniu rynku lekami z grupy inhibitorów PCSK-9 oraz o jednoczesnej pozytywnej decyzji refundacyjnej dla 2 innych leków z grupy inhibitorów PCSK-9. Agencja nie znajduje uzasadnienia w treści wniosku refundacyjnego dla uwzględnienia powyższych założeń przy szacowaniu populacji docelowej, wskazanej we wniosku, a więc wynikającej bezpośrednio z zapisów wnioskowanych wskazań.

Przyjęte stopniowe wysycenie rynku powoduje, że całkowite wysycenie rynku lekami z grupy inhibitorów PCSK-9 osiągnięte jest w 5 roku analizy. Z tego względu w analizie wpływu na budżet przyjęto 5-letni horyzont czasowy obserwacji. Dłuższy horyzont czasowy analizy niż okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej wynika z przewidywanych powolnych procesów rozprzestrzeniania się innowacyjnej technologii lekowej, w tym edukacji lekarzy i pacjentów oraz rzeczywiste stosowanie ewolokumabu w bardzo precyzyjnie zdefiniowanej populacji chorych.

Dodatkowo, w oparciu o najlepszą wiedzę Wnioskodawcy, w analizie przyjęto założenie o jednoczesnej (lub bardzo zbliżonej w czasie) pozytywnej decyzji refundacyjnej dla innych leków z grupy inhibitorów PCSK-9, tym samym podział rynku odpowiadający realnym możliwościom udziału podmiotów w rynku leków hipolipemizujących. Należy podkreślić, iż równy podział rynku pomiędzy trzema lekami z grupy inhibitorów PCSK-9 jest założeniem konserwatywnym. Konkurencyjne firmy mają doświadczenie w analizowanym obszarze terapeutycznym, co będzie stanowiło istotne utrudnienie w przejmowaniu rynku przez firmę Amgen.

Mając na uwadze długość procesów refundacyjnych za pierwszy rok analizy przyjęto 2017 r, co oznacza możliwość refundacji innych leków z grupy inhibitorów PCSK-9 w analizowanym horyzoncie czasowym (lata 2017-2021).

8 Uwaga nr 8

AWB nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań populacji (§ 6. ust. 1 pkt. 8 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W ramach AWB (wersji papierowej oraz modelu) nie przedstawiono wartości wejściowych i metodyki, które wykorzystano do oszacowania odsetków wykorzystanych w określeniu populacji na podstawie danych PONS 2011.

Celem badania PONS było przeprowadzenie obszernych kwestionariuszy w badanej populacji (N=13 172) na temat ważnych czynników zdrowia i dobrego samopoczucia. Intencją była obserwacja badanej populacji pod względem pojawienia się ważnych rezultatów zdrowotnych, takich jak zachorowalność i umieralność na nowotwory, choroby układu sercowo-naczyniowego, i innych głównych przyczyn zachorowalności i umieralności. Do badania zaproszone zostały osoby w wieku między 45 a 64 rokiem życia (uczestnik badania w momencie włączenia do badania ma ukończone 45 lat, ale nieprzekroczony 65. rok życia). Wyniki badania stanowią najbardziej wiarygodne dane dostępne dla Polski ze względu na publicznie dostępną dużą bazę danych indywidualnych (N=13 172). Ograniczenie populacji stanowi konserwatywne założenie analizy, gdyż w populacji chorych starszych częściej obserwuje się zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Publicznie dostępna baza danych indywidualnych z badania PONS 2011 r. dostępna jest na stronie internetowej http://www.projectpons.pl/pl_pages.html,14,1,pobierz.

W celu określenia odsetków chorych leczonych lekami obniżającymi stężenie cholesterolu po zdarzeniu sercowo-naczyniowym z publicznie dostępnej bazy danych indywidualnych dla 13 172 chorych wybrano chorych z podaną wartością LDL (12 811 chorych), a następnie chorych leczonych lekami obniżającymi poziom cholesterolu (2 091 chorych). Wśród tych chorych określono odsetek wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego (619/2 091=29,60%; chorzy, u których kiedykolwiek rozpoznano udar mózgu, chorobę wieńcową, dławicę piersiową i/lub zawał mięśnia sercowego). Następnie określono odsetek chorych ze stężeniem LDL \geq 160 mg/dl wśród chorych leczonych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (7,92%).

W celu określenia odsetka chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym niezależnie od stosowanego leczenia lekami obniżającymi stężenie cholesterolu (populacja chorych z nietolerancją statyn) wybrano chorych z podaną wartością LDL (12 811 chorych), a następnie wśród tych chorych określono odsetek wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego (1 326/12 811=10,35%; chorzy, u których kiedykolwiek rozpoznano udar mózgu, chorobę wieńcową, dławicę piersiową i/lub zawał mięśnia sercowego). Następnie określono odsetek chorych ze stężeniem LDL \geq 160 mg/dl wśród chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym niezależnie od stosowanego leczenia lekami obniżającymi stężenie cholesterolu (11,76%).

9 Uwagi nr 9

W ramach AWB nie wyszczególniono założeń, na podstawie których dokonano oszacowań wymienionych w § 6. ust. 1 pkt. 9 Rozporządzenia. Wyjaśnienie: Nie przedstawiono założeń, bądź też ich uzasadnienia, na podstawie których:

- a) *Oszacowano, iż stopniowe wysycenie rynku lekami z grupy inhibitorów PCSK-9 w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego będzie wynosiło [REDACTED]. [REDACTED] Wnioskodawca w BIA wskazuje, iż „Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w ChPL. Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść największą korzyść ze stosowania ewolokumabu.” Mając na uwadze fakt, że dla populacji SP+SI aktualnie brak jest jakichkolwiek refundowanych alternatywnych metod leczenia, a w pozostałych populacjach ewolokumab będzie dodawany do terapii statynami u wszystkich chorych stosujących statyny w monoterapii, przyjęcie tak stopniowego przejmowania rynku wydaje obarczone dużą niepewnością;*

Przyjęte stopniowe wysycenie rynku na poziomie [REDACTED] w kolejnych latach analizy powoduje, że całkowite wysycenie rynku lekami z grupy inhibitorów PCSK-9 osiągnięte jest w 5 roku analizy. Z tego względu w analizie wpływu na budżet przyjęto 5-letni horyzont czasowy obserwacji. Dłuższy horyzont czasowy analizy niż okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej wynika z przewidywanych powolnych procesów rozprzestrzeniania się innowacyjnej technologii lekowej, w tym edukacji lekarzy i pacjentów oraz rzeczywiste stosowanie ewolokumabu w bardzo precyzyjnie zdefiniowanej populacji chorych. Analiza wpływu na budżet obejmuje zatem również sytuację, w której leczeni są wszyscy chorzy kwalifikujący się do terapii ewolokumabem (5 rok analizy). Niepewność oszacowania towarzyszy każdemu przypadkowi wprowadzania nowych technologii w chorobach powszechnych (np. iwabradyna w niewydolności serca, dabigatran w leczeniu powikłań zatorowo-zakrzepowych, czy ezetymib w leczeniu hipercholesterolemii). W opinii Wnioskodawcy bardzo precyzyjnie zdefiniowana populacja jest oszacowana w sposób możliwie najbardziej wiarygodny i dobrze przybliża rzeczywistą populację docelową

- b) *Oszacowano iż ewolokumab będzie co roku przejmował [REDACTED]. Mając na uwadze sformułowanie w AWB wskazujące, iż ewolokumab ma większą skuteczność niż ezetymib oraz fakt, iż wnioskowany lek był w trakcie badań klinicznych stosowany u pacjentów leczonych jednocześnie ezetymibem i statynami (do czego nie odniesiono się również w AWB), powyższe założenie wydaje się zaniżać liczebność populacji. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż jednoczesne uwzględnienie w modelu Wnioskodawcy wymienionych w punkcie a) i b) założeń powoduje, że parametr przejmowania rynku przez ewolokumab jest naliczany dwukrotnie.*

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla ewolokumabu obejmuje leczenie chorych z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, tj. leczenie:

- hipercholesterolemii rodzinnej z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami;
- hipercholesterolemii z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym;
- hipercholesterolemii z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

Powyższe wskazanie oznacza zatem, że ewolokumab będzie dodawany do terapii statynami u chorych z hipercholesterolemią rodzinną i u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym, lub stosowany w monoterapii u chorych z nietolerancją statyn. Z tego względu w analizie nie uwzględniono dodawania ewolokumabu do leczenia statynami i ezetymibem. W analizie założono, że ewolokumab będzie dodawany do terapii statynami u wszystkich chorych stosujących statyny w monoterapii oraz ze względu na większą skuteczność niż ezetymib będzie przejmował [REDACTED]. Ze względu na niepewność przyjętego przejmowania rynku ezetymibu parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości, w której analizowano przejmowanie [REDACTED]

- c) *Przyjęto założenie o jednoczesnej pozytywnej decyzji refundacyjnej dla 2 innych leków z grupy inhibitorów PCSK-9. Należy zwrócić uwagę, iż w chwili składania wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu ocenianego leku, na terenie UE nie był dopuszczony inny niż Repatha inhibitor PCSK-9. Kolejny lek z tej grupy został zarejestrowany na terenie UE dnia 23 września 2015 r. (alirokumab, produkt leczniczy Praluent). Natomiast dla trzeciego leku z tej grupy (bococizumabu), zakończono dopiero 2 etap badań klinicznych, zaś badania trzeciej fazy są w toku. W związku z powyższym przyjęcie założenia o jednoczesnym objęciu refundacją wszystkich powyższych trzech leków wydaje się mało prawdopodobne. Mając na uwadze powyższe niespełniony jest również § 6. ust. 2 Rozporządzenia (przyjmowanie 5-letniego horyzontu czasowego w świetle powyższych zastrzeżeń jest obarczone bardzo dużą niepewnością).*

Założenie o jednoczesnej pozytywnej decyzji refundacyjnej dla innych leków z grupy inhibitorów PCSK-9 zostało przyjęte w oparciu o najlepszą wiedzę Wnioskodawcy. Mając na uwadze długość procesów refundacyjnych za pierwszy rok analizy przyjęto 2017 r, co oznacza możliwość refundacji innych leków z grupy inhibitorów PCSK-9 w analizowanym horyzoncie czasowym (lata 2017-2021). Mając na uwadze znaczenie nowej grupy leków, przełomowy charakter terapii i uwarunkowania rynkowo-refundacyjne scenariusz wprowadzenia razem z ewolokumabem innych leków z grupy inhibitorów PCSK-9 jest bardzo prawdopodobny.

Ponadto należy podkreślić, iż równy podział rynku pomiędzy trzema lekami z grupy inhibitorów PCSK-9 jest założeniem konserwatywnym. Konkurencyjne firmy mają

doświadczenie w analizowanym obszarze terapeutycznym, co będzie stanowiło istotne utrudnienie w przejmowaniu rynku przez firmę Amgen.

10 Uwaga nr 10

Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. ust. 1 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: Sposób zapisu referencji 60 do AE nie pozwala na jej jednoznaczne zidentyfikowanie. Również zapis referencji 62 do AE uniemożliwia weryfikację danych z niej zaczerpniętych. Dotyczy ona bowiem nieaktualnej wersji wytycznych NICE (z 2008 r.), która nie jest obecnie dostępna na stronie internetowej NICE. Ponadto dokument ten nie został załączony wraz z pozostałym piśmiennictwem do przedmiotowego wniosku o refundację. Dodatkowo w AWB w celu określenia częstości występowania nietolerancji statyn dla populacji SP+SI powołano się na publikację: „Identification and management of statin-intolerance: A survey of clinicians from 13 countries”. Należy tu podkreślić, iż publikacja o powyższym tytule nie istnieje, zaś w ramach piśmiennictwa, dołączonego do wniosku, załączono publikację o tytule „Identification and management of statin-associated muscle symptoms: A survey of clinicians from 13 countries”. Istotnym jest fakt, iż w treści tegoż opracowania zaznaczono, iż nie była ona projektowana w celu przeprowadzenia analiz i interpretacji epidemiologicznych, co nie zostało wskazane w analizie i jednocześnie ogranicza wiarygodność wykorzystanych danych.

Analiza ekonomiczna

- Referencja nr 60 w AE

W przypadku aferezy uwzględniono dane dostarczone przez NFZ na temat częstości jej przeprowadzania w 2014 r.³⁴ Dokument dołączono wraz z odpowiedziami na uwagi.

- Referencja nr 62 w AE

Referencją nr 62 powinno być: Cooper A, Nherera L, Calvert N, O’Flynn N, Turnbull N, Robson J, Camosso-Stefinovic J, Rule C, Browne N, Ritchie G, Stokes T, Mannan R, Brindle P, Gill P, Gujral R, Hogg M, Marshall T, Minhas R, Pavitt L, Reckless J, Rutherford A, Thorogood M, Wood D (2008) Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners. Appendix C. Health Economic Modelling.

Dane uwzględnione w analizie (częstość rewaskularyzacji) pochodzą z załącznika C 1 (Data tables and Figures) do dokumentu i są dostępne na stronie internetowej: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0015397/table/appendixes.app3.t32/?report=objectonly>

Analiza wpływu na budżet

W Analizie wpływu na budżet wyniki badania *Statin intolerance survey* dotyczące odsetka chorych z nietolerancją statyn (6%) oraz odsetka chorych leczonych statynami pomimo nietolerancji (52%) zostały przedstawione na konferencji *European Society of Cardiology*

Congress 2015 i dostępne są na stronie internetowej <http://spo.escardio.org/SessionDetails.aspx?eevtid=1085&sessId=16479&subSessId=4725#.VjyAYCtSpyo>.³⁸ Dane dotyczące odsetka chorych z nietolerancją statyn w Polsce (4%) nie zostały opublikowane.

11 Uwaga nr 11

Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach (§ 8. ust. 2 Rozporządzenia) Wyjaśnienie: W tabeli 39 na str. 103 AKL przedstawiono wyniki w postaci parametru WMD wraz z przedziałami ufności padając, iż są to dane zaczerpnięte z publikacji do badań. Tymczasem w publikacjach do badań RUTHERFORD-1 oraz RUTHERFORD-2 nie odnaleziono powyższych informacji. W przypadku, gdy dane przedstawione w AKL nie pochodzą z publikacji głównych, a są wynikiem obliczeń przeprowadzonych przez autorów analiz, bądź pochodzą z innych źródeł, należy zastosować odpowiednie oznaczenie, co umożliwi analitykom Agencji ich weryfikację. Ponadto w AE w rozdziale 6.9.1.3 Ezetymib nie wskazano źródła przyjętej ceny produktu leczniczego Rosulip Plus. Dodatkowo w przedłożonym modelu do analizy wpływu na budżet, arkusz: Scenariusz nowy, wskazano, iż liczba DDD wynosi 1 — dla opakowania 140 mg 1 LVP oraz 2 — dla opakowania 140 mg 2 LVP. Nie wskazano natomiast źródła informacji o liczbie DDD określonej dla ewolokumabu.

Analiza kliniczna

Część danych zawartych w Analizie klinicznej¹ nie pochodziła bezpośrednio z publikacji, a stanowiła wynik obliczeń autorów analizy – patrz tabela poniżej.¹

Tab. 23 Zestawienie danych będących wynikiem dodatkowych obliczeń autorów *Analizy klinicznej*.

Tabela	badanie	Parametr		Publikacja
Tab. 38	RUTHERFORD-2	LDL-C, średnia zmiana (metoda złożona)	SD obliczono z 95% CI	Raal 2015
Tab. 39	RUTHERFORD-1	LDL-C, średnia zmiana	SD obliczono z SE	Raal 2012
	RUTHERFORD-2	LDL-C, WMD	95% CI obliczono z SE	Raal 2012
	RUTHERFORD-2	LDL-C, średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Raal 2015
Tab. 43	RUTHERFORD-2	odsetek chorych z LDL-C < 1,8 mmol/l	n obliczono z %	Raal 2015
Tab. 43	RUTHERFORD-1	odsetek chorych z LDL-C < 1,8 mmol/l; odsetek chorych z LDL-C < 2,6 mmol/l	n obliczono z %	Raal 2012
Tab. 44	RUTHERFORD-2	HDL-C, średnia zmiana; nie-HDL-C, średnia zmiana; TC/HDL-C, średnia zmiana; ApoB, średnia zmiana; ApoA1, średnia zmiana; ApoB/ApoA1, średnia zmiana; TG, średnia zmiana; Lp(a), średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Raal 2015
Tab. 45	RUTHERFORD-1	TC, średnia zmiana; HDL-C, średnia zmiana; nie-HDL-C, średnia zmiana; TC/HDL-C, średnia zmiana; VLDL-C, średnia zmiana; ApoB, średnia zmiana; ApoA1, średnia zmiana; ApoB/ApoA1, średnia zmiana; TG, średnia zmiana; Lp(a), średnia zmiana; PCSK9, średnia zmiana	SD obliczono z SE	Raal 2012
		TC, WMD; HDL-C, WMD; nie-HDL-C, WMD; TC/HDL-C, WMD; VLDL-C, WMD; ApoB, WMD; ApoA1, WMD; ApoB/ApoA1, WMD; TG, WMD; Lp(a), WMD; wolne PCSK9, WMD	95% CI obliczono z SE	Raal 2012
	RUTHERFORD-2	HDL-C, średnia zmiana; nie-HDL-C, średnia zmiana; TC/HDL-C, średnia zmiana; ApoB, średnia zmiana; ApoA1, średnia zmiana; ApoB/ApoA1, średnia zmiana; TG, średnia zmiana; Lp(a), średnia zmiana; wolne PCSK9, średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Raal 2015

Tabela	badanie	Parametr		Publikacja
Tab. 46.	RUTHERFORD-1	hsCRP, średnia zmiana	SD obliczono z SE	Raal 2012
	RUTHERFORD-2	hsCRP, WMD	95% CI obliczono z SE	Raal 2012
	RUTHERFORD-2	hsCRP, średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Raal 2015
Tab. 47	RUTHERFORD-1	LDL-C, średnia zmiana	SD obliczono z SE	Raal 2012
	RUTHERFORD-2	LDL-C, średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Raal 2015
	ENHANCE	LDL-C, średnia zmiana	SD obliczono z SE	Kastelein 2008
Tab. 48	ENHANCE	LDL-C, średnia zmiana	SD obliczono z SE	Kastelein 2008
Tab. 50	RUTHERFORD-1	LDL-C, średnia zmiana	SD obliczono z SE	Raal 2012
	ENHANCE	LDL-C, średnia zmiana	SD obliczono z SE	Kastelein 2008
Tab. 51	RUTHERFORD-1	HDL-C, średnia zmiana	SD obliczono z SE	Raal 2012
	RUTHERFORD-2	HDL-C, średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Raal 2015
	ENHANCE	HDL-C, średnia zmiana	SD obliczono z SE	Kastelein 2008
Tab. 52	RUTHERFORD-1	ApoB, średnia zmiana	SD obliczono z SE	Raal 2012
	RUTHERFORD-2	ApoB, średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Raal 2015
	ENHANCE	ApoB, średnia zmiana	SD obliczono z SE	Kastelein 2008
Tab. 53	RUTHERFORD-1	ApoA1, średnia zmiana	SD obliczono z SE	Raal 2012
	RUTHERFORD-2	ApoA1, średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Raal 2015
	ENHANCE	ApoA1, średnia zmiana	SD obliczono z SE	Kastelein 2008
Tab. 55	LAPLACE-2	LDL-C (metoda złożona), średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Robinson 2014 (App)
Tab. 56	LAPLACE-2	LDL-C (metoda złożona), średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Robinson 2014 (App)
	DESCARTES	LDL-C (metoda obliczeniowa), średnia zmiana	SD obliczono z SE	Blom 2014 (App)
		LDL-C (ultrawiarowanie), średnia zmiana	SD obliczono z SE	Blom 2014

Tabela	badanie	Parametr		Publikacja
Tab. 57	LAPLACE-2	LDL-C, średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Robinson 2014 (App)
Tab. 58	LAPLACE-2	LDL-C, średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Robinson 2014 (App)
Tab. 59	LAPLACE-2	odsetek chorych z LDL-C < 70 mg/dl	n obliczono z %	Robinson 2014 (App)
Tab. 60	LAPLACE-2	odsetek chorych z LDL-C < 70 mg/dl	n obliczono z %	Robinson 2014 (App)
Tab. 62	LAPLACE(TIMI)-1	LDL-C (metoda obliczeniowa), średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Giugliano 2012
Tab. 67	LAPLACE-2	odsetek chorych z LDL-C < 70 mg/dl	n obliczono z %	Robinson 2014 (App)
Tab. 67	LAPLACE(TIMI)-1	odsetek chorych z LDL-C < 70 mg/dl	n obliczono z % odczytanych z wykresu (Figure 4)	Giugliano 2012
Tab. 68	LAPLACE-2	HDL-C, średnia zmiana; nie-HDL-C, średnia zmiana; TC, średnia zmiana; VLDL-C, średnia zmiana; ApoB, średnia zmiana; TG, średnia zmiana; Lp(a), średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Robinson 2014 (App)
Tab. 69	DESCARTES LAPLACE-2	ApoA1, średnia zmiana; HDL-C, średnia zmiana; nie-HDL-C, średnia zmiana; TC, średnia zmiana; TC/HDL-C, średnia zmiana; VLDL-C, średnia zmiana; ApoB, średnia zmiana; ApoB/ApoA1, , średnia zmiana; TG, średnia zmiana; Lp(a), średnia zmiana; wolne PCSK9, średnia zmiana HDL-C, średnia zmiana; nie-HDL-C, średnia zmiana; TC, średnia zmiana; VLDL-C, średnia zmiana; ApoB, średnia zmiana; TG, średnia zmiana; Lp(a), średnia zmiana; wolne PCSK9, średnia zmiana	SD obliczono z SE SD obliczono z 95% CI	Blom 2014 (App) Robinson 2014 (App)
Tab. 73	LAPLACE-2	LDL-C (metoda złożona), średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Robinson 2014 (App)
Tab. 74	LAPLACE-2	LDL-C (metoda złożona), średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Robinson 2014 (App)
Tab. 75	LAPLACE-2	LDL-C, średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Robinson 2014 (App)
Tab. 76	LAPLACE-2	LDL-C, średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Robinson 2014 (App)

Tabela	badanie	Parametr		Publikacja
Tab. 62	LAPLACE(TIMI)-1	LDL-C (metoda obliczeniowa), średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Giugliano 2012
Tab. 86	LAPLACE-2	HDL-C, średnia zmiana; nie-HDL-C, średnia zmiana; TC, średnia zmiana; VLDL-C, średnia zmiana; ApoB, średnia zmiana; TG, średnia zmiana; Lp(a), średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Robinson 2014 (App)
Tab. 87	LAPLACE-2	HDL-C, średnia zmiana; nie-HDL-C, średnia zmiana; TC, średnia zmiana; VLDL-C, średnia zmiana; ApoB, średnia zmiana; TG, średnia zmiana; Lp(a), średnia zmiana; wolne PCSK9, średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Robinson 2014 (App)
Tab. 90	GAUSS-2	LDL-C (metoda złożona), średnia zmiana, %; LDL-C (metoda złożona), średnia zmiana, mg/dl	SD obliczono z 95% CI	Stroes 2014
Tab. 91	GAUSS-1 GAUSS-2	LDL-C, średnia zmiana, %; LDL-C, średnia zmiana, mg/dl LDL-C, średnia zmiana, %; LDL-C, średnia zmiana, mg/dl	SD obliczono z 95% CI SD obliczono z 95% CI	Sullivan 2012 Stroes 2014
Tab. 95	GAUSS-2	HDL-C, średnia zmiana; ApoB, średnia zmiana; ApoA1, średnia zmiana; Lp(a), średnia zmiana nie-HDL-C, średnia zmiana; TC/HDL-C, średnia zmiana; VLDL-C, średnia zmiana; ApoB/ApoA1, średnia zmiana; TG, średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI SD obliczono z 95% CI	Stroes 2014 Stroes 2014 (App)

Tabela	badanie	Parametr		Publikacja
Tab. 96	GAUSS-1	TC, średnia zmiana; HDL-C, średnia zmiana; nie-HDL-C, średnia zmiana; TC/HDL-C, średnia zmiana; VLDL-C, średnia zmiana; ApoB, średnia zmiana; ApoA1, średnia zmiana; ApoB/ApoA1, , średnia zmiana; TG, średnia zmiana; Lp(a), średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Sullivan 2012
	GAUSS-2	HDL-C, średnia zmiana; ApoB, średnia zmiana; ApoA1, średnia zmiana; Lp(a), średnia zmiana; wolne PCSK9, średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Stroes 2014
		nie-HDL-C, średnia zmiana; TC/HDL-C, średnia zmiana; VLDL-C, średnia zmiana; ApoB/ApoA1, średnia zmiana; TG, średnia zmiana	SD obliczono z 95% CI	Stroes 2014 (App)
Tab. 129	OSLER	LDL-C (ultrawierowanie), średnia zmiana; LDL-C (metoda obliczeniowa), średnia zmiana; TC, średnia zmiana; nie-HDL-C, średnia zmiana; TC/HDL-C, średnia zmiana; ApoB, średnia zmiana; ApoB/ApoA1, średnia zmiana; HDL-C, średnia zmiana; ApoA1, średnia zmiana	SD obliczono z SE	Koren 2014

App – aneks (ang. *appendix*).

Analiza ekonomiczna

Źródło przyjętej ceny produktu leczniczego Rosulip Plus w rozdz. 6.9.1.3 analizy ekonomicznej stanowi Indeks Leków Medycyny Praktycznej.³⁹

Analiza wpływu na budżet

W Analizie wpływu na budżet nie korzystano z danych dotyczących liczby DDD dla ewolokumabu, ze względu na brak formalnie określonego DDD przez WHO:
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C10AX13&showdescription=yes

Liczbę podań ewolokumabu w roku określono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W analizie przyjęto podawanie 140 mg ewolokumabu raz na 2 tygodnie. Liczbę opakowań 140 mg 1 wstrzykiwacz oszacowano zatem na 26,09 rocznie, natomiast liczbę opakowań 140 mg 2 wstrzykiwacze – na 13,04 rocznie. W przedłożonym modelu do analizy wpływu na budżet kolumna „Liczba DDD w opakowaniu” powinna mieć nazwę „Zawartość opakowania”. Przyjęte wartości nie mają wpływu na wyniki analizy wpływu na budżet.

12 Komentarz 1

Ponadto konieczne jest dołączenie wszelkich dodatkowych, w tym niepublikowanych danych i informacji wykorzystanych w przedłożonych analizach, ze szczególnym uwzględnieniem danych z badań RUTHERFORD-2, LAPLACE-2 i GAUSS-2 dla subpopulacji chorych z tych badań ze stężeniem cholesterolu LDL 160 mg/dl oraz źródeł danych wskazanych w referencjach do AE nr: 12, 20 oraz 21, jak również danych na podstawie, których oszacowano wielkość populacji docelowej (w tym materiałów potwierdzających wartości wskazane przez ekspertów klinicznych), w celu umożliwienia weryfikacji wartości przyjętych w przedmiotowych analizach. Przedstawienie w analizach danych nieopublikowanych w sytuacji nieprzekazania wykorzystywanych źródeł skutkować będzie brakiem możliwości sprawdzenia wiarygodności ww. danych.

Niepublikowane dane i informacje wykorzystane w przedłożonych analizach zostały dołączone wraz z odpowiedziami na uwagi.

- Dane z badań RUTHERFORD-2, LAPLACE-2 i GAUSS-2 dla subpopulacji chorych z tych badań ze stężeniem cholesterolu LDL 160 mg/dl
 - Odpowiednie dane zostały dołączone w postaci osobnych plików RTF.
- Referencja nr 12 w AE

Wyniki badań OSLER-1 i OSLER-2 po 12 tygodniach obserwacji są spójne z wynikami otrzymanymi w badaniu OSLER po 52 tygodniach obserwacji. Co więcej, redukcja poziomu LDL-C utrzymywała się przez ponad 2 lata obserwacji: -54% po 52 tyg. obserwacji i -52% po 124 tyg. obserwacji.^{40,41,42} Wymienione źródła dołączono wraz z odpowiedziami na uwagi.

- Referencja nr 20 w AE

Wong B, Kruse G, Kutikova L, et al. The magnitude of increased cardiovascular risk associated with familial hypercholesterolaemia for cost-effectiveness assessments. Abstract submitted to the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 18th Annual European Congress; Milan, Italy; November 7-11, 2015. – dołączono wraz z odpowiedziami na uwagi.

- Referencja nr 21 w AE

Danese M. Technical Report. Estimation and Calibration of cardiovascular event rates for five cardiovascular risk cohorts in the UK CPRD Database. Amgen Inc., data on file, 2015. – dołączono wraz z odpowiedziami na uwagi.

- Dla celów modelowania ryzyko zdarzeń wg Framingham i REACH skorygowano o ryzyko względne 5,9 [95% CI: 5,0; 6,9] lub o równoważny odsetek 7,1 [95% CI: 5,7 - 8,7] w celu odzwierciedlenia zwiększonego ryzyka u chorych z hipercholesterolemią rodzinną.⁴³

- Materiały potwierdzające wartości wskazane przez ekspertów klinicznych (dołączono wraz z odpowiedziami na uwagi):
 - Rejestr chorych z rodzinną hipercholesterolemią został dołączony w postaci osobnego pliku xls.
 - Dane z wybranymi wynikami rejestrów (m.in. NATPOL, WOBASZ) dedykowanymi do hipercholesterolemii rodzinnej (tab 2 w Analizie wpływu na budżet) zostały przekazane przez ██████████ - 22 maja 2015 (komunikacja mailowa),

13 Komentarz 2

Jednocześnie, proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli dla analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet, tak aby zaktualizowane wersje w/w analiz przekazane w wersji papierowej były zgodne z założeniami i wynikami przedstawionymi w odpowiadających modelach.

Ze względu na brak zmiany założeń w odpowiedzi na nadesłane uwagi nie wprowadzono zmian do arkuszy kalkulacyjnych.

14 Pozostałe uzupełnienia

14.1 Aktualne ceny progowe

Nowy próg opłacalności kosztowej, zgodnie z informacją dostępną na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, wynosi 125 955 PLN.⁴⁴ Zaktualizowane wyniki analizy progowej przy nowym progu zebrano poniżej.

14.1.1 Analiza podstawowa

Tab. 24 Zaktualizowane wyniki analizy progowej – hipercholesterolemia rodzinna.

Scenariusz	Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak.		Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak.	
	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
ewolokumab+statyny vs statyny				
z RSA, NFZ	████	████	████	████
z RSA, NFZ+pacjent	████	████	████	████
bez RSA, NFZ	████	████	████	████
bez RSA, NFZ+pacjent	████	████	████	████
ewolokumab+statyny vs ezetymib+statyny				
z RSA, NFZ	████	████	████	████
z RSA, NFZ+pacjent	████	████	████	████
bez RSA, NFZ	████	████	████	████
bez RSA, NFZ+pacjent	████	████	████	████

* 1 wstrzykiwacz 140 mg; ** 2 wstrzykiwacze 140 mg.

Tab. 25 Zaktualizowane wyniki analizy progowej – hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

Scenariusz	Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak.		Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak.	
	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
ewolokumab+statyny vs statyny				
z RSA, NFZ	████	████	████	████
z RSA, NFZ+pacjent	████	████	████	████
bez RSA, NFZ	████	████	████	████
bez RSA, NFZ+pacjent	████	████	████	████
ewolokumab+statyny vs ezetymib+statyny				
z RSA, NFZ	████	████	████	████
z RSA, NFZ+pacjent	████	████	████	████
bez RSA, NFZ	████	████	████	████
bez RSA, NFZ+pacjent	████	████	████	████

* 1 wstrzykiwacz 140 mg; ** 2 wstrzykiwacze 140 mg.

Tab. 26 Zaktualizowane wyniki analizy progowej – hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

Scenariusz	Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak.		Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak.	
	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia				
z RSA, NFZ	████	████	████	████
z RSA, NFZ+pacjent	████	████	████	████
bez RSA, NFZ	████	████	████	████
bez RSA, NFZ+pacjent	████	████	████	████
ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii				
z RSA, NFZ	████	████	████	████
z RSA, NFZ+pacjent	████	████	████	████
bez RSA, NFZ	████	████	████	████
bez RSA, NFZ+pacjent	████	████	████	████

* 1 wstrzykiwacz 140 mg; ** 2 wstrzykiwacze 140 mg.

14.1.2 Analiza wrażliwości

Tab. 27. Zaktualizowane wyniki analizy progowej – hipercholesterolemia rodzinna: ewolokumab+statyny vs statyny.

Scenariusz	Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak.		Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak.	
	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
Scenariusz 1				
1	1000	-10%	1000	0%
2	1000	-10%	1000	0%
3	1000	-10%	1000	0%
4	1000	-10%	1000	0%
5	1000	-10%	1000	0%
6	1000	-10%	1000	0%
7	1000	-10%	1000	0%
8	1000	-10%	1000	0%
Scenariusz 2				
1	1000	-10%	1000	0%
2	1000	-10%	1000	0%
3	1000	-10%	1000	0%
4	1000	-10%	1000	0%
5	1000	-10%	1000	0%
6	1000	-10%	1000	0%
7	1000	-10%	1000	0%
8	1000	-10%	1000	0%
Scenariusz 3				
1	1000	-10%	1000	0%
2	1000	-10%	1000	0%
3	1000	-10%	1000	0%
4	1000	-10%	1000	0%
5	1000	-10%	1000	0%
6	1000	-10%	1000	0%
7	1000	-10%	1000	0%
8	1000	-10%	1000	0%

* 1 wstrzykiwacz 140 mg; ** 2 wstrzykiwacze 140 mg.

Tab. 29. Zaktualizowane wyniki analizy progowej – hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym: ewolokumab+statyny vs statyny.

Scenariusz	Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak.		Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak.	
	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
Scenariusz 1				
1	1000	-10%	1000	-10%
2	1000	-10%	1000	-10%
3	1000	-10%	1000	-10%
4	1000	-10%	1000	-10%
5	1000	-10%	1000	-10%
6	1000	-10%	1000	-10%
7	1000	-10%	1000	-10%
8	1000	-10%	1000	-10%
9	1000	-10%	1000	-10%
Scenariusz 2				
1	1000	-10%	1000	-10%
2	1000	-10%	1000	-10%
3	1000	-10%	1000	-10%
4	1000	-10%	1000	-10%
5	1000	-10%	1000	-10%
6	1000	-10%	1000	-10%
7	1000	-10%	1000	-10%
8	1000	-10%	1000	-10%
9	1000	-10%	1000	-10%
Scenariusz 3				
1	1000	-10%	1000	-10%
2	1000	-10%	1000	-10%
3	1000	-10%	1000	-10%
4	1000	-10%	1000	-10%
5	1000	-10%	1000	-10%
6	1000	-10%	1000	-10%
7	1000	-10%	1000	-10%
8	1000	-10%	1000	-10%
9	1000	-10%	1000	-10%

możliwości korekty o efekt placebo ze względu na metodologię badania (wszyscy chorzy leczeni ewolokumabem lub ezetymibem, brak możliwości stosowania statyn).

Tab. 33 Skuteczność ewolokumabu uwzględniona w modelu w zależności od porównania i analizowanej populacji: obniżenie stężenia cholesterolu LDL, średnia.

Terapia	Ewolokumab vs kontynuacja leczenia statynami (lub brak leczenia)*	Ewolokumab vs ezetymib***	Źródło
hipercholesterolemia rodzinna	■	■	badanie RUTHERFORD-2
hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym	■	■	badanie LAPLACE-2
hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym	■	■	badanie GAUSS-2

* skorygowana o efekt placebo, brak skuteczności terapii podstawowej w modelu; ** brak możliwości korekty o efekt placebo ze względu na metodologię badania; *** średnia zmiana stężenia cholesterolu LDL w tygodniu 10 i 12 w odniesieniu do wartości początkowych.

Spis tabel

Tab. 1 Ocena skuteczności EVO vs PLA- zmiana poziomu LDL-C (metoda obliczeniowa) w subpopulacjach z wysokimi medianami wyjściowych poziomów LDL-C w badaniach III fazy (GVD Module 3; dane nieopublikowane).....	9
Tab. 2 Ryzyko występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od osiągniętego stężenia LDL-C.20	15
Tab. 3. Koszty jednostkowe statyn.....	19
Tab. 4. Koszty użyte do oszacowania średniego kosztu stanów w modelu na podstawie publikacji.....	24
Tab. 5. Koszty użyte do oszacowania średniego kosztu rewaskularyzacji w modelu na podstawie statystyk JGP za rok 2014.*.....	25
Tab. 6. Koszty użyte do oszacowania średniego kosztu aferezy w modelu na podstawie danych NFZ.*	25
Tab. 7. Chorzy z hipercholesterolemią rodzinną utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami.....	27
Tab. 8. Chorzy z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.	28
Tab. 9. Chorzy z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.	29
Tab. 10. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których ewolokumab może być zastosowany.....	30
Tab. 11. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	30
Tab. 12. Roczne liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana.	31
Tab. 13. Chorzy z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami - populacja docelowa.	32
Tab. 14. Chorzy z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym - populacja docelowa.....	33
Tab. 15. Chorzy z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym - populacja docelowa.....	34
Tab. 16. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.	35
Tab. 17. Wyniki analizy wrażliwości, perspektywa NFZ (analiza podstawowa z RSA).....	39
Tab. 18. Wyniki analizy wrażliwości, perspektywa wspólna (analiza podstawowa z RSA).....	39
Tab. 19. Wyniki analizy wrażliwości, perspektywa NFZ (analiza podstawowa z RSA).....	40
Tab. 20. Wyniki analizy wrażliwości, perspektywa wspólna (analiza podstawowa z RSA).....	40
Tab. 21. Wyniki analizy wrażliwości, perspektywa NFZ (analiza podstawowa z RSA).....	41
Tab. 22. Wyniki analizy wrażliwości, perspektywa wspólna (analiza podstawowa z RSA).....	41
Tab. 23 Zestawienie danych będących wynikiem dodatkowych obliczeń autorów <i>Analizy klinicznej</i>	52
Tab. 24 Zaktualizowane wyniki analizy progowej.....	61

Tab. 24 Skuteczność ewolokumabu uwzględniona w modelu w zależności od porównania i analizowanej populacji: obniżenie stężenia cholesterolu LDL, średnia..... 73

Spis ilustracji

Ryc. 1. Skuteczność ewolokumabu - redukcja stężenia LDL-C w zależności od populacji, charakterystyki pacjentów i stosowania statyn (wyniki badań III fazy; Stroes 2015).....	6
Ryc. 2. Ocena skuteczności ewolokumabu w porównaniu z placebo i ezetymibem - redukcja stężenia LDL-C w subpopulacjach pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w tyg. 10-12 (GVD Module 3; dane nieopublikowane).....	8
Ryc. 3 Ocena skuteczności EVO vs PLA - zmiana poziomu LDL-C (metoda złożona) po 10-12 tyg. leczenia - badanie RUTHERFORD-2.....	9
Ryc. 4 Ocena skuteczności EVO vs PLA - zmiana poziomu LDL-C (metoda złożona) po 10-12 tyg. leczenia - badanie LAPLACE-2 (chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 10 mg dziennie; dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę).....	10
Ryc. 5 Ocena skuteczności EVO vs PLA - zmiana poziomu LDL-C (metoda złożona) po 10-12 tyg. leczenia - badanie LAPLACE-2 (chorzy przyjmujący atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie; dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę).....	10
Ryc. 6 Ocena skuteczności EVO vs EZE- zmiana poziomu LDL-C (metoda złożona) po 10-12 tyg. leczenia - badanie GAUSS-2 (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę).....	11
Ryc. 7 Ocena skuteczności EVO vs PLA - zmiana poziomu LDL-C (metoda złożona) po 10-12 tyg. leczenia - badanie MENDEL-2.....	11

Piśmiennictwo

¹ Soliwodzka M, Lenarczyk E, Wrona W, Budka K, Niewada M. Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu hipercholesterolemii. Analiza kliniczna. Warszawa, sierpień 2015.

² Stroes E, Robinson J, Raal FJ, Dufour R, Sullivan D, Blagden M, Kassahun H, Yang J, Wasserman SM, Koren MJ. Clinical Equivalence of Evolocumab Among Patient Subgroups in PROFICIO: A Pooled Analysis of 3146 Patients from Phase 3 Studies. Accepted for publication at the ESC meeting in London at the end of August 2015.

³ Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, Cariou B, Gouni-Berthold I, Somaratne R, Bridges I, Scott R, Wasserman SM, Gaudet D; RUTHERFORD- Investigators. PCSK inhibition with evolocumab (AMG) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. Jan ;():331-40.

⁴ Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, Kim JB, Scott R5, Wasserman SM5, Bays H6; MENDEL-2 Investigators. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab.

⁵ Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germanò G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Int J Behav Med*. 2012 Dec;19(4):403-88.

⁶ Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averno M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013 Dec;34(45):3478-90a.

⁷ Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, Marais AD. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2011 Nov 15;124(20):2202-7.

⁸ Vuorio A, Tikkanen MJ, Kovanen PT. Inhibition of hepatic microsomal triglyceride transfer protein - a novel therapeutic option for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag*. 2014 May 6;10:263-70.

⁹ Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Aug 4;111(31-32):523-9.

- ¹⁰ Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach. Grupa Robocza do spraw postępowania w dyslipidemiach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (EAS). Opracowane przy specjalnym udziale Europejskiego Towarzystwa Prewencji Sercowo-Naczyniowej i Rehabilitacji. *Kardiol. Pol.* 2011; 69, supl. IV: 143-200, tłumaczenie polskie.
- ¹¹ Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* (2011) 32, 1769–1818.
- ¹² Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
- ¹³ Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003 Jun 28;326(7404):1423.
- ¹⁴ World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458_eng.pdf?ua=1 [stan na 20.03.2015 r.].
- ¹⁵ Sniderman A, Thanassoulis G, Couture P, Williams K, Alam A, Furberg CD. Is lower and lower better and better? A re-evaluation of the evidence from the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis for low-density lipoprotein lowering. *J Clin Lipidol.* 2012 Jul-Aug;6(4):303-9.
- ¹⁶ De Caterina R, Scarano M, Marfisi R, Lucisano G, Palma F, Tataschiere A, Marchioli R. Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jan 19;55(3):198-211.
- ¹⁷ Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, Hulot JS, Sanchez P, Lechat P. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2003 Mar 24;163(6):669-76.
- ¹⁸ Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Nov 15;46(10):1855-62.
- ¹⁹ Jędrusik P. Europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej na 2012 rok. Tłumaczenie: Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germanò G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other

societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Kardiologia Polska* 2012; 70, supl. I: S 1–S 100.

²⁰ Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 5;64(5):485-94.

²¹ PFP. Wytyczne Rady Redakcyjnej PFP dotyczący dyslipidemii (Aktualizacja 03.2012). <http://www.pfp.edu.pl/index.php?id=wytlipidy2> [stan na 16.04.2015 r.].

²² Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia—full report. *J Clin Lipidol*. 2014 Jan-Feb;8(1):29-60.

²³ Sniderman AD, Jungner I, Holme I, Aastveit A, Walldius G. Errors that result from using the TC/HDL C ratio rather than the apoB/apoA-I ratio to identify the lipoprotein-related risk of vascular disease. *J Intern Med*. 2006 May;259(5):455-61.

²⁴ Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015 Apr 16;372(16):1500-9.

²⁵ Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-grudzień 2014). <http://www.nfz.gov.pl/> [stan na 30.07.2015 r.].

²⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27).

²⁷ Szmurło D, Schubert A, Kostrzewska K, Ryś P, Skrzekowska-Baran I. Economic analysis of the implementation of guidelines for type 2 diabetes control developed by Diabetes Poland: what increase in costs is justified by clinical results? *Pol Arch Med Wewn*. 2011 Oct;121(10):345-50.

²⁸ Grzeszczak W, Czupryniak L, Kolasa K, Sciborski C, Lomon ID, McEwan P. The cost-effectiveness of saxagliptin versus NPH insulin when used in combination with other oral antidiabetes agents in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Poland. *Diabetes Technol Ther*. 2012 Jan;14(1):65-73.

²⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulina glargine) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. Raport nr AOTM-OT-4350-22/2014. Sierpień 2014.

³⁰ Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Levemir (insulina detemir) we wskazaniu: cukrzyca typu 2. Analiza weryfikacyjna. Raport nr AOTM-OT-4350-28/2014. Wrzesień 2014

³¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Januvia (sitagliptyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2. Analiza weryfikacyjna. Raport nr AOTM-OT-4350-18/2014. Lipiec 2014.

- ³² Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wnioski o objęcie refundacją leków Invokana (kanagliflozyna) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. Raport nr AOTM-OT-4350-27/2014. Sierpień 2014.
- ³³ Narodowy Fundusz Zdrowia. NFZ. Statystyka JGP. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Start.aspx> [stan na 30.07.2015 r.].
- ³⁴ Narodowy Fundusz Zdrowia. Liczba hospitalizacji oraz pacjentów, którym wykonano zabieg aferezy LDL w latach 2011-2014. Kwiecień 2015.
- ³⁵ Narodowy Bank Polski. <http://www.nbp.pl/homen.aspx?f=/kursy/kursyen.htm> [stan na 30.07.2015 r.].
- ³⁶ Narodowy Fundusz Zdrowia. Liczba hospitalizacji oraz pacjentów, którym wykonano zabieg aferezy LDL w latach 2011-2014. Kwiecień 2015.
- ³⁷ Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78
- ³⁸ Hovingh KG, Gandra SR, McKendrick J, et al. Identification and management of statin-intolerance: A survey of clinicians from 13 countries. *Heart Journal* (2015) 36 (Abstract Supplement), 286-287.
- ³⁹ Indeks Leków Medycyny Praktycznej. <http://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=4466> [stan na 30.07.2015 r.].
- ⁴⁰ Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, et al; for the OSLER Investigators. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) Randomized Trial. *Circulation*. 2014;129(2):234-43.
- ⁴¹ Koren MJ, Giugliano R, Raal F, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, Lowy A, Somaratne R, Liu T, Wasserman S, Scott R, Sabatine M. Two year analysis of the safety and tolerability of evolocumab: the OSLER-1 study. *JACC* March 17. 2015;65(10s):A1364. <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=2197625> [stan na 31.07.2015 r.].
- ⁴² Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al, for the OSLER Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1500-9.
- ⁴³ Wong B, Kruse G, Kutikova L, et al. The magnitude of increased cardiovascular risk associated with familial hypercholesterolaemia for cost-effectiveness assessments. Abstract submitted to the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 18th Annual European Congress; Milan, Italy; November 7-11, 2015.
- ⁴⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=1064> [stan na 16.11.2015 r.].