



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Repatha (ewolokumab)**

we wskazaniu: 1. hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH);
2. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP);
3. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP)

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-27/2015

Data ukończenia: 18 grudnia 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Amgen sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Amgen sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Amgen sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

ACC/AHA	American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ApoB	apolipoproteina B
AR	analiza racjonalizacyjna
ATO	atorwastatyna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChSN	choroby sercowo-naczyniowe
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESC/EAS	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne/ Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe
EVO	ewolokumab
EZE	ezetymib
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FH	hipercholesterolemia rodzinna (familial hypercholesterolemia)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL-C	stężenie cholesterolu o wysokiej gęstości (high density lipoprotein)
HeFH	heterozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej (heterozygous FH)
HoFH	homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej (homozygous FH)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)

IAS	International Atherosclerosis Society
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IFHF	International FH Foundation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (low density lipoprotein cholesterol)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MACE	major adverse cardiovascular
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PFP	Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
Pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych	pismo znak: PLR.4600.2483.4.2015.DD z dnia 02.11.2015 r. przekazane Wnioskodawcy przez MZ, w którym wskazano niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, analiz HTA względem Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań
PK	punkt końcowy
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
Q2W	co 2 tygodnie
Q4W	co 4 tygodnie
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QD	raz dziennie
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
ROZ	rozuwastatyna

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SI	nietolerancja statyn (statin intolerance)
SIM	simwastatyna
SMC	Scottish Medicines Consortium
S-N	sercowo-naczyniowy
SOC	terapia standardowa (standard of care)
SP	prewencja wtórna zdarzeń sercowo-naczyniowych (secondary prevention)
SYM	symwastatyna
TC	cholesterol całkowity (total cholesterol)
TEAE	zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (treatment-emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TG	trojglicerydy
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
VLDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (very low density lipoprotein cholesterol)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
WMD	średnia ważona różnic (weighted mean difference)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	31
4. Ocena analizy klinicznej	33
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	33
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	35
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	43
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	43
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	46
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	46
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	46
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	51
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	57
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	57

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	57
4.3.	Komentarz Agencji	58
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	61
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	61
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	63
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	66
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	66
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	68
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	71
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	72
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	73
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	73
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	74
5.4.	Komentarz Agencji	74
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	76
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	76
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	78
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	81
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	86
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	87
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	88
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	91
6.4.	Komentarz Agencji	93
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	94
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	95
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	96
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	97
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	98
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	98
12.	Kluczowe informacje i wnioski	101
13.	Źródła.....	104
14.	Załączniki.....	108

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 07.10.2015 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2483.3.2015.DD

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Repatha (ewolokumab) 140 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony, kod EAN 5909991224363
 - Repatha (ewolokumab) 140 mg, roztwór do wstrzykiwań, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione, kod EAN 5909991224370
- Wnioskowane wskazanie:
 1. hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH);
 2. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP);
 3. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP).

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt

Proponowana cena zbytu netto:

- - Repatha (ewolokumab) 140 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony, kod EAN 5909991224363
- - Repatha (ewolokumab) 140 mg, roztwór do wstrzykiwań, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione, kod EAN 5909991224370

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holandia

Wnioskodawca

Amgen sp. z o.o.

ul. Domaniewska 50, Tulipan House,

02-672 Warszawa, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 07.10.2015 r., znak PLR.4600.2483.3.2015.DD (data wpływu do AOTMiT 07.10.2015 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Repatha (ewolokumab) 140 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony, kod EAN 5909991224363,
- Repatha (ewolokumab) 140 mg, roztwór do wstrzykiwań, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione, kod EAN 5909991224370.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30.10.2015 r. znak AOTMiT-OT-4350-27/MDa/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 7 grudnia 2015 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2483.7.2015.DD z dnia 27 listopada 2015 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Repatha stosowanego w leczeniu hipercholesterolemii, ██████████, Warszawa, 2015
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Repatha stosowanego w leczeniu hipercholesterolemii, ██████████, Warszawa, 2015
- Analiza ekonomiczna dla leku dla leku Repatha stosowanego w leczeniu hipercholesterolemii, ██████████, Warszawa, 2015
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku dla leku Repatha stosowanego w leczeniu hipercholesterolemii, ██████████, Warszawa, 2015
- Analiza racjonalizacyjna dla leku dla leku Repatha stosowanego w leczeniu hipercholesterolemii, ██████████, Warszawa, 2015
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Repatha zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.2483.4.2015.DD

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Repatha, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony, kod EAN 5909991224363 • Repatha, roztwór do wstrzykiwań 140 mg, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione, kod EAN 5909991224370
Kod ATC	C10AX13
Substancja czynna	ewolokumab
Wnioskowane wskazanie	<ol style="list-style-type: none"> 1. hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH); 2. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP); 3. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP)
Dawkowanie	<p><u>Hipercholesterolemia pierwotna i dyslipidemia mieszana u dorosłych</u> Zalecana dawka produktu Repatha to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne.</p> <p><u>Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat</u> Zalecana dawka początkowa produktu Repatha to 420 mg raz w miesiącu. Po 12 miesiącach leczenia, częstość dawkowania może być stopniowo zwiększana do 420 mg raz na 2 tygodnie, jeśli nie została uzyskana odpowiedź istotna klinicznie. U pacjentów, u których wykonywana jest afereza, można rozpocząć leczenie dawką 420 mg podawaną raz na dwa tygodnie w taki sposób, aby schemat dawkowania dopasować do harmonogramu zabiegów aferezy.</p>
Droga podania	podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ewolokumab wiąże się wybiórczo z PCSK9. W ten sposób uniemożliwia wiązanie krążącej PCSK9 z receptorem dla lipoprotein o niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein receptor</i> , LDLR) na powierzchni hepatocytów, zapobiegając rozkładowi LDLR przy udziale PCSK9. Zwiększenie gęstości występowania receptorów LDL wiąże się ze zmniejszeniem stężenia frakcji LDL cholesterolu w surowicy krwi.

Oprócz wnioskowanych produktów leczniczych do obrotu dopuszczone są również następujące opakowania leku Repatha:

- 1 amp.-strzyk. 1 ml,
- 3 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione,
- 6 (3x2) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych (wielopak).

Źródło: ChPL Repatha (data aktualizacji: sierpień 2015 r.),
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34506>

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	17.07.2015 r., EMA (rejestracja centralna)
---	--

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana</u></p> <p>Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo • w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, a bo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane. <p><u>Postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii</u></p> <p>Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej.</p>
Status leku sierocego	n. d.
Warunki dopuszczenia do obrotu	n. d.

Źródło: ChPL Repatha (data aktualizacji: sierpień 2015 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Repatha nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • [redacted] - Repatha (ewolokumab) 140 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony, kod EAN 5909991224363 • [redacted] - Repatha (ewolokumab) 140 mg, roztwór do wstrzykiwań, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione, kod EAN 5909991224370
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	Ryczałt
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	<p>Dla Repatha, Ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) (SureClick), 140 mg x 1 wstrzykiwacz, kod EAN: 5909991224363</p> <p>[redacted]</p> <p>Dla Repatha, Ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) (SureClick), 140 mg x 2 wstrzykiwacze, kod EAN: 5909991224370</p> <p>[redacted]</p>

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	1. hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH); 2. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP); 3. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w przedłożonych analizach uwzględnia się populację docelową zawężoną w stosunku do wskazań rejestracyjnych (ujętych w *ChPL Repatha*). Wnioskodawca ogranicza populację docelową do chorych z hipercholesterolemią lub z jej postacią rodzinną, z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl. Pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną ograniczeni są dodatkowo do tej subpopulacji, której stan utrzymuje się pomimo intensywnej terapii statynami. Natomiast pacjenci z hipercholesterolemią ograniczeni są do tych, których stan utrzymuje się pomimo intensywnej terapii statynami lub wykazują nietolerancję statyn oraz jednocześnie są to pacjenci po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (stosowanie leczenia hipolipemicznego w ramach prewencji wtórnej zdarzeń sercowo naczyniowych). Zawężenie populacji uargumentowane zostało stworzeniem możliwości dostępu do leczenia chorym z obiektywnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wnioskodawca zaznacza, iż ograniczenia populacyjne dyskutowane były w zespole ekspertów klinicznych, a *formalny konsensus środowiska ekspertów związanych z leczeniem hiperlipidemii, obejmujący poziom LDL (...) oraz definicje intensywności leczenia statynami oraz nietolerancji statynami, jest w trakcie przygotowania do publikacji*. Należy niemniej zauważyć, iż *de facto* w chwili oceny przedłożonych analiz nie były dostępne dowody naukowe, które uzasadniałyby powyższe zawężenie populacji docelowej. Należy mieć jednak na uwadze, iż zgodnie z opinią nadesłaną Agencji przez [REDAKTOWANO] „proponowane wskazania obejmują grupę chorych o największych przewidywanych korzyściach z terapii. Inną subpopulacją pacjentów o potencjalnych korzyściach są chorzy u których nie ma możliwości stosowania statyn ze względu na ich nietolerancję i współistniejące bezwzględne wskazania do redukcji stężenia cholesterolu (prewencja wtórna powikłań miażdżycy)”. W pozostałych otrzymanych opiniach eksperckich ([REDAKTOWANO], prof. Piotr Podolec) podkreślono również, że przedstawione populacje chorych bez wątplenia odniosą najwyższą korzyść z leczenia ewolokumabem. [REDAKTOWANO] dodaje ponadto, iż *potwierdzeniem na to są wyniki badań II i III fazy klinicznej z użyciem evolokumabu oraz badanie OSLER. Dodatkowo refundacja powinna objąć chorych po przebytych incydencie S-N z podwyższonym poziomem Lp(a). Pomimo ukierunkowania działań na LDL-C poprzez leczenie statynami, choroby S-N pozostają nadal wiodącą przyczyną chorobowości i śmiertelności*.

Należy zauważyć, że w swoich analizach wnioskodawca nie przedstawia dowodów naukowych na skuteczność wnioskowanej technologii u pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii (HoFH), a jedynie dla subpopulacji z postacią heterozygotyczną (HeFH). Powyższe ograniczenie populacji w stosunku do treści wnioskowanego wskazania nie znajduje uzasadnienia klinicznego, w świetle drugiego ze wskazań rejestracyjnych dla wnioskowanego leku, co wskazane zostało w Piśmie ws. niespełniania wymagań minimalnych. Ostatecznie wnioskodawca nie przeprowadził analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w populacji pacjentów z HoFH. Szerszy komentarz analityka Agencji znajduje się w rozdziale 4.1. *Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy*.

Wnioskowaną kategorią dostępności refundacyjnej dla leku Repatha jest refundacja apteczna we wskazanym określonym stanie klinicznym, z poziomem odpłatności: ryczałt. Proponowana kategoria wydaje się być zasadna ze względu na rozpowszechnienie problemu zdrowotnego oraz zgodna z dotychczasową praktyką. Ze względu na fakt, iż *evolokumab, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. (87,50 PLN) i wynosi [REDAKTOWANO] odpowiednio w przypadku opakowań 1 wstrzykiwacz i 2 wstrzykiwacze*, a wnioskowany poziom odpłatności zgodny jest z Art. 14 ust. 1. pkt 2 Ustawy o refundacji. Również wnioskowanie o utworzenie odrębnej grupy limitowej jest zasadne. Aktualnie nie istnieje bowiem grupa limitowa, która obejmowałaby leki posiadające tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne

i jednocześnie zbliżony mechanizm działania co ewolokumab, przy spełnieniu kryteriów tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane oraz podobnej skuteczności.

Zgodnie z dokumentami przekazanymi wraz z wnioskiem refundacyjnym proponowany przez wnioskodawcę RSS obejmuje

Analitycy Agencji nie mają uwag do struktury zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka, jednakże jednocześnie zwracają uwagę, iż ze względu na niepewność oszacowań wielkości populacji docelowej zasadnym wydaje się rozważenie rozszerzenia zaproponowanego RSS. Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, iż leku Repatha.

W dalszej części niniejszej AWA dokładne definicje wnioskowanych populacji zastąpione zostaną skrótami określonymi we wniosku refundacyjnym:

- FH – hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami;
- SP – hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym;
- SI + SP – hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym;

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Hipercholesterolemia (ICD-10 E 78.0 - Czysta hipercholesterolemia) to zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) w osoczu. Wg wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego za nieprawidłowe u ludzi zdrowych uznaje się stężenie LDL-C ≥ 3 mmol/l (115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego $\geq 5,0$ mmol/l (190 mg/dl) [Szczeklik 2014, ESC/EAS 2012].

Osoby z rodzinnymi zaburzeniami lipidowymi (np. hipercholesterolemią rodzinną) należą do grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast osoby z przebyłym zawałem serca, po rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej interwencji wieńcowej, pomostowaniu tętnic wieńcowych) bądź innym zabiegu rewaskularyzacji tętniczej należą do grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego [PTK/PGR 2012].

Klasyfikacja

Można wyróżnić następujące postaci hipercholesterolemii:

1. pierwotna – będąca wynikiem współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych:
 - a) rodzinna (monogenowa) – dziedziczona jako cecha autosomalna dominująca, wywołana mutacjami w genie kodującym receptor LDL. Jej postać homozygotyczna (nieaktywny receptor LDL) wiąże się z bardzo dużym stężeniem cholesterolu całkowitego (TC) najczęściej 18 – 31 mmol/l (700 – 1200 mg/dl) oraz z rozwojem miażdżycy we wczesnym dzieciństwie. Poziom LDL-C u tych chorych wynosi 600 - 1000 mg/dl (15,5 mmol/l - 25,8 mmol/l). Natomiast w postaci heterozygotycznej (połowa cząsteczek receptora LDL jest aktywna) stężenie TC wynosi zazwyczaj 5 – 10 mmol/l (200 – 400 mg/dl), a miażdżycy pojawia się w późniejszym wieku (u mężczyzn w 4 lub 5 dekadzie życia, a u kobiet 10 lat później). Stężenie LDL-C w tej populacji 2-krotnie przekracza normę (190-350 mg/dl). Może również wystąpić umiarkowane zwiększenie stężenia trójglicerydów (TG). Hipercholesterolemia rodzinna może być też efektem defektu apolipoproteiny B100 (liganda dla receptora LDL w cząsteczce LDL), wywołanego mutacją genu apoB, która dziedziczona jest autosomalnie recesywnie. Mutacja ta powoduje zmniejszenie powinowactwa cząsteczek LDL do prawidłowego receptora LDL. Stężenie LDL-C u pacjentów z tą mutacją zbliżone jest do występującego w hipercholesterolemii heterozygotycznej (1,5 – 2-krotnie podwyższony: 160 – 300 mg/dl). Ponadto obserwuje się u nich przedwczesny rozwój miażdżycy.
 - b) wielogenowa – postać występująca najczęściej. Jest uwarunkowana licznymi polimorfizmami genowymi i jednocześnie nieprawidłową dietą (bogata w nasycone kwasy tłuszczowe i cholesterol). U chorych stężenie LDL-C jest zwykle mniejsze niż w hipercholesterolemii jednogennej i wynosi ≥ 190 mg/dl. Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych jest 3-4-krotnie większe niż średnia w populacji.

2. wtórna – do głównych przyczyn podwyższonego poziomu st. LDL-C w osoczu należą: inne choroby (m. in. niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, choroby wątroby z cholestazą), stosowanie określonych leków (np. progestagenów, kortykosteroidów, niektórych β -blokerów), zespół Cushinga oraz jadłowstręt psychiczny [Szczeklik 2015, SFEL 2013, Raport 2003].

Ciężkie postaci hipercholesterolemii LDL to takie, w których stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) w surowicy utrzymuje się stale na poziomie 190 mg/dl pomimo wdrożenia leczniczych zmian stylu życia.

Epidemiologia

Stężenie LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l występuje u 57,8% dorosłych Polaków, w tym u 58,3% mężczyzn i 57,3% kobiet. Częstość występowania rodzinnej hipercholesterolemii homozygotycznej to 1/mln osób, rodzinnej hipercholesterolemii heterozygotycznej – 1/500 lub więcej, natomiast rodzinnego defektu apolipoproteiny B100 – 1/700-1000 [Szczeklik 2014]. Szacuje się, że w Polsce hipercholesterolemia heterogeniczna może dotyczyć ponad 80 tys. osób [SFEL 2013].

Rokowanie

Hipercholesterolemia rodzinna powoduje przyspieszony rozwój miażdżycy oraz wczesne występowanie incydentów sercowo-naczyniowych. Objawy choroby wieńcowej pojawiają się u ponad połowy mężczyzn z hipercholesterolemią heterozygotyczną przed 50 r. ż. i 30% kobiet przed 60 r. ż. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z hipercholesterolemią rodzinną pomiędzy 20 i 39 rokiem życia jest 100-krotnie większa niż w ogólnej populacji [SFEL 2013].

Leczenie

Wytyczne praktyki klinicznej dot. leczenia hipercholesterolemii wymieniają statyny jako terapią pierwszego rzutu. Ich dobór powinien być uzależniony od kosztów i dostępności. Zaleca się stosowanie statyny w najwyższej tolerowalnej przez pacjenta dawce, w celu osiągnięcia jak najlepszych efektów zdrowotnych. W przypadku niezadowolających wyników leczenia rekomenduje się włączenie terapii współtowarzyszącej mającej na celu wspomaganie statyny w obniżaniu LDL-C lub łagodzenie działań niepożądanych. Leczenie skojarzone obejmuje dodatkową terapię przy zastosowaniu leków wiążących kwasy żółciowe (żywicę jonowymienne), niacyny (kwas nikotynowy) i selektywnych inhibitorów wchłaniania cholesterolu (np. ezetymib). U pacjentów, u których występuje nietolerancja statyn lub przeciwwskazania do ich stosowania, zaleca się statyny w najwyższej tolerowalnej dawce, zmianę grupy statyn lub terapię ezetymibem [ESC/EAS 2012, IAS 2014].

Postępowanie w hipercholesterolemii uzależnione jest od ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (ChSN) oraz wyjściowego stężenia LDL-C. Wraz ze zwiększaniem się ryzyka ChSN, stosowanie farmakoterapii jest wskazane przy coraz niższym st. LDL-C. Jednakże w każdym przypadku wymagane jest postępowanie niefarmakologiczne obejmujące zmianę stylu życia [Szczeklik 2015]. Ma to korzystny wpływ na poprawę zaburzeń lipidowych i inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

Zgodnie z wytycznymi ESC/EAS z 2012 r. modyfikacja stylu życia ma na celu poprawę profilu lipidowego osocza. Powszechnie uważa się, że do interwencji wpływających na redukcję st. TC i LDL-C należy: zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych, tłuszczów trans oraz zastosowanie żywności funkcjonalnej wzbogaconej w fitosterole. W celu redukcji stężenia TG zaleca się m. in. redukcję nadmiernej masy ciała oraz zmniejszenie spożycia mono- i disacharydów. Korzystny wpływ ma również podniesienie stężenia HDL-C, które może zostać osiągnięte poprzez zmniejszenie spożywania tłuszczów trans oraz zwiększenie regularnej aktywności fizycznej. Oprócz modyfikacji diety, redukcji masy ciała oraz zwiększenia aktywności fizycznej, wytyczne wskazują również na wyraźne korzyści dot. ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego związane z zaprzestaniem palenia tytoniu [ESC/EAS 2012].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższych tabelach zestawiono dane uzyskane od ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji chorych ze wskazaniem określonymi we wniosku, a także dane uzyskane z Centrali NFZ.







Oszacowania wykonane przez ekspertów różnią się znacząco od oszacowań wnioskodawcy. Zgodnie z danymi przedstawionymi w poniższej tabeli, liczebności dla poszczególnych wnioskowanych wskazań wg ekspertów wynoszą (w nawiasie podano liczebności podane przez wnioskodawcę w ramach APD):

- FH – ok. 10 000 osób (888 chorych),
- SP – ok. 20 000 osób/ rok (10 000 – 14 000 chorych),

- SI + SP – ok. 200 osób/ rok (940 – 1 063 chorych).

Powyższe różnice wynikać mogą z różnych źródeł danych, które zostały wykorzystane w oszacowaniach. Należy wziąć również pod uwagę, że szacunki ekspertów opierają się częściowo na ich doświadczeniu klinicznym i są ich oszacowaniami własnymi.

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej - oszacowania ekspertów klinicznych

Ekspert	Oszacowania populacji wnioskowanej*
Prof. dr hab. med. Piotr Podolec Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	<i>Ciężka hipercholesterolemia dotyczy w Polsce 2% mężczyzn i 3% kobiet (Wyniki programu WOBASZ) (...) Można oszacować z szerokim marginesem błędu, że wskazania do zastosowania preparatu Repatha ze wskazań wymienionych na stronie 1 [wskazania wnioskowane – przyp. anal.], przy uwzględnieniu uwag ze strony 2 [podkreślenie trudności w oszacowaniach m. in. ilości chorych nietolerujących statyn, czy z nieskutecznością statyn – przyp. anal.], miałyby <u>10 000 – 30 000 osób</u>.</i>
  	<ul style="list-style-type: none"> • hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH) – <u>ok. 10 000 osób</u> (oszacowanie własne eksperta w oparciu o dane literaturowe); • hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP) – <u>ok. 20 000 osób/rok</u> (oszacowanie własne eksperta na podstawie zachorowalności); • hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP) – <u>ok. 200 osób/rok</u> (oszacowanie własne eksperta na podstawie danych literaturowych);
  	<p>(...) Z szacunkowych danych prowadzonych przez różne ośrodki w naszym kraju, w tym między innymi w Gdańsku i Warszawie uważa się, że w Polsce obciążonych heFH może być około 80 000 osób. (...)</p> <p>(...) liczebność chorych z heFH dla których wnioskowana jest refundacja w punkcie 1 i 2 będzie mniejsza niż 80 000 przypadków i ograniczona jedynie do wąskiej grupy z bardzo wysokimi wyjściowymi stężeniami LDL-C powyżej 300mg/dl (...)</p> <p>(...) Z mojego własnego klinicznego doświadczenia uważam, że na 100 leczonych 2-3 pacjentów nie może przyjmować statyny z powodu działań niepożądanych, głównie z powodu miażdżycy, rzadziej miopatii. (...)</p> <p>Powyższe oszacowania eksperta są oszacowaniami własnymi.</p>

* Podkreślenia w tabeli zostały dodane przez Analityka;

Dane uzyskane od NFZ nie pozwalają na dokładne określenie liczebności populacji wnioskowanej (ze względu na specyficzne ograniczenie liczebności populacji docelowej). Jednakże biorąc pod uwagę liczbę pacjentów przyjmujących leki z grupy limitowej 46.0 – leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG – CoA, można stwierdzić, że łączna liczba pacjentów z zaburzeniami lipidowymi systematycznie rośnie.

Tabela 6. Liczba pacjentów przyjmujących leki z grupy limitowej 46.0 – leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG - CoA

Rok	2012	2013	2014	2015*
Liczba pacjentów	4 037 995	4 114 475	4 366 621	3 816 654

*dane dla roku 2015 obejmują miesiące od stycznia do czerwca;

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <https://www.nice.org.uk/guidance>
- <http://www.g-i-n.net/>
- <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- www.guideline.gov
- <http://kce.fgov.be>
- strony internetowe towarzystw naukowych: IAS (*International Atherosclerosis Society*), PFP (*Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia*), ACC/AHA (*American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice*), ESC/EAS (*Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne/ Europejskie*

Towarzystwo Miążdżycowe), PTK (Polskie Towarzystwo Kardiologiczne), IFHF (*International FH Foundation*).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 9-10.11.15 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. W niniejszej AWA przedstawiono najbardziej aktualne z zidentyfikowanych wytycznych międzynarodowych oraz polskich. Opis pozostałych wytycznych znajduje się na str. 52 – 76 APD wnioskodawcy.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																										
Wytyczne Polskie																																											
PTK/PGR 2012 [Polska]	Wytyczne podkreślają znaczenie i możliwy wpływ nefarmakologicznego postępowania u pacjentów z dyslipidemią . Terapią pierwszego rzutu u chorych z dyslipidemią są statyny. <u>Lekiem drugiego wyboru w skojarzeniu ze statyną, gdy nie osiągnięto docelowego stężenia LDL –C przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny, jest ezetymib</u> . Zaleca się również rozważenie <u>zastosowania ezetymibu</u> w przypadku nietolerancji statyn lub przeciwwskazań do ich zastosowania. W leczeniu hipercholesterolemii zastosowanie znajdują również leki wiążące kwasy żółciowe oraz kwas nikotynowy. Leki te nie są powszechnie dostępne w Polsce.																																										
PFP 2012 [Polska]	Głównym celem leczenia dyslipidemii jest zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL. W leczeniu hipercholesterolemii stosuje się w monoterapii: - inhibitory reduktazy HMG CoA (statyny) – leki pierwszego wyboru, - żywice anionowymienne (rezynty) – ograniczają częste działania niepożądane, - selektywne inhibitory wchłaniania cholesterolu (ezetymib). Zarówno <u>żywice anionowymienne</u> , jak i <u>ezetymib</u> stabiliej zmniejszają stężenie LDL-C niż statyny. Leki te rzadko stosowane są w <u>monoterapii</u> (najczęściej jeśli występuje nietolerancja statyn), natomiast mogą wspomóc statynę w obniżaniu LDL-C. U chorych z ciężką hipercholesterolemią (rodzinną) może być konieczne stosowanie pozaustrojowego usuwania LDL-C (<u>LDL afereza</u>). Leczenie skojarzone w ciężkiej hipercholesterolemii obejmuje <u> dodanie do terapii statyną ezetymibu lub żywicy anionowymiennej</u> . Należy mieć na uwadze różnice w poziomie cholesterolu u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, a u tych, których obejmuje populacja wnioskowana. Szczegóły w <i>rozdziale 3.2. Problem zdrowotny</i> niniejszej AWA.																																										
Wytyczne zagraniczne																																											
NICE 2014 [Wielka Brytania]	W prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego zaleca się <u>zmianę trybu życia</u> , polegającą na: stosowaniu kardioprotekcyjnej diety (o niższej zawartości tłuszczów, w tym nasyconych, oraz wzbogacenie diety o tłuszcze nienasycone), regularnym uprawianiu aktywności fizycznej, kontroli wagi oraz spożycia alkoholu, a także zakazie palenia tytoniu. Leczenie farmakologiczne w prewencji pierwotnej obejmuje terapię statynami. Zaleca się stosowanie atorwastatyny 20 mg u pacjentów, u których 10-letnie ryzyko rozwinięcia się chorób układu sercowo-naczyniowego jest $\geq 10\%$. W prewencji wtórnej rekomendowane jest <u>leczenie statynami (atorwastatyna 80 mg)</u> – <u>leczenie statynami należy rozpocząć jak najszybciej</u> . W nietolerancji statyn zaleca się stosowanie <u>statyny w najwyższej tolerowalnej przez pacjenta dawce</u> . Należy przedyskutować z pacjentem zaprzestanie stosowania do momentu ustąpienia objawów i ponowną terapię w celu sprawdzenia, czy zdarzenia niepożądane związane są z leczeniem. Należy również rozważyć obniżenie dawki bądź zmianę statyny na mniej intensywną (patrz tabela poniżej). <table border="1" style="margin: 10px auto;"> <thead> <tr> <th colspan="6">Redukcja LDL-C</th> </tr> <tr> <th>Dawka (mg/dzień)</th> <th>5</th> <th>10</th> <th>20</th> <th>40</th> <th>80</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fluwastatyna</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>21%¹</td> <td>27%¹</td> <td>33%²</td> </tr> <tr> <td>Prawastatyna</td> <td>-</td> <td>20%¹</td> <td>24%¹</td> <td>29%¹</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Symwastatyna</td> <td>-</td> <td>27%¹</td> <td>32%²</td> <td>37%²</td> <td>42%^{3,4}</td> </tr> <tr> <td>Atorw statyna</td> <td>-</td> <td>37%²</td> <td>43%³</td> <td>49%³</td> <td>55%³</td> </tr> <tr> <td>Rozuwastatyna</td> <td>38%²</td> <td>43%³</td> <td>48%³</td> <td>53%³</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> ¹ 20 – 30% - niska intensywność; ² 31 – 40% - średnia intensywność; ³ >40% - wysoka intensywność; ⁴ stosowanie wiąże się z podwyższonym ryzykiem występowania miopatii; Nie zaleca się stosowania <u>fibratów, kwasu nikotynowego oraz żywic anionowymiennech</u> (zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym ze statyną) u pacjentów objętych profilaktyką pierwotną i wtórną oraz u chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego .	Redukcja LDL-C						Dawka (mg/dzień)	5	10	20	40	80	Fluwastatyna	-	-	21% ¹	27% ¹	33% ²	Prawastatyna	-	20% ¹	24% ¹	29% ¹	-	Symwastatyna	-	27% ¹	32% ²	37% ²	42% ^{3,4}	Atorw statyna	-	37% ²	43% ³	49% ³	55% ³	Rozuwastatyna	38% ²	43% ³	48% ³	53% ³	-
Redukcja LDL-C																																											
Dawka (mg/dzień)	5	10	20	40	80																																						
Fluwastatyna	-	-	21% ¹	27% ¹	33% ²																																						
Prawastatyna	-	20% ¹	24% ¹	29% ¹	-																																						
Symwastatyna	-	27% ¹	32% ²	37% ²	42% ^{3,4}																																						
Atorw statyna	-	37% ²	43% ³	49% ³	55% ³																																						
Rozuwastatyna	38% ²	43% ³	48% ³	53% ³	-																																						
IAS 2014 [Międzynarodowe]	W przypadku konieczności zastosowania terapii obniżającej cholesterol, leczenie pierwszego rzutu stanowią statyny. Dobór statyny zależy od kosztów i dostępności. Dawka leku powinna zostać dobrana w taki sposób, aby umożliwiła osiągnięcie optymalnego poziomu LDL-C. U pacjentów wykazujących nietolerancję statyn dostępnymi opcjami terapeutycznymi są: <u>zmiana statyny, obniżenie dawki lub częstotści przyjmowania statyny, ezetym b, żywice wiążące kwasy żółciowe, niacyna (w monoterapii lub terapii skojarzonej), zmiana stylu życia</u> . Leczenie skojarzone (np. statyna + inny lek obniżający cholesterol: ezetym b/ żywice wiążące kwasy żółciowe) jest wskazane u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią																																										

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>(populacja z LDL-C ≥ 190 mg/dl pomimo wdrożenia leczniczych zmian stylu życia).</p> <p>Prewencja wtórna powinna obejmować wszystkich pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego związanymi z miażdżycą. Lekiem pierwszego rzutu w prewencji wtórnej są statyny. Jeżeli leczenie to okaże się niewystarczające (nie zostanie osiągnięty docelowy poziom LDL-C), należy rozważyć dodatkowe zastosowanie żywic wiążących kwasy żółciowe lub ezetymibu. Jeśli poziom nie-HDL-C lub triglicerydów jest wysoki (pomimo obniżenia stężenia LDL-C), można rozważyć zastosowanie niacyny, fibratów lub wysokich dawek kwasów tłuszczowych PUFA z rodziny n-3. Rozważając użycie terapii skojarzonej z użyciem statyn należy mieć na uwadze fakt, iż skuteczność w zakresie inkrementalnej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego w przypadku dodania do statyny innego aktualnie dostępnego leku hipolipemizującego nie została udowodniona w badaniach RCT.</p>
<p>IFHF 2014 [Międzynarodowe]</p>	<p>U pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną zaleca się <u>zmianę stylu życia</u>, która obejmować będzie: odpowiednią dietę (niskotłuszczową, z dużą ilością warzyw, owoców, produktów pełnoziarnistych i niskotłuszczowych produktów białkowych, ryb oraz chudego mięsa), ograniczenie spożycia alkoholu, a także zaprzestanie palenia tytoniu. Pacjenci otyli powinni uzyskać poradę dot. redukcji wagi oraz aktywności fizycznej.</p> <p>Leczenie farmakologiczne obejmuje <u>terapię statynami</u> w najwyższej tolerowanej przez pacjenta dawce. Dodatkowo może być konieczne stosowanie <u>terapii współtowarzyszącej z użyciem ezetymibu, leków wiążących kwasy żółciowe, roślinnych stanoli i steroli oraz niacyny</u>. Pacjenci mogą wymagać przyjmowania 3 lub większej ilości leków, aby otrzymać odpowiednią redukcję LDL-C.</p> <p>Lomitapid i mipomersen mogą być zastosowane u osób z HoFH w celu dodatkowego obniżenia stężenia LDL-C, szczególnie przy ograniczonym dostępie do aferezy LDL.</p>
<p>Guyton 2014 [Międzynarodowe]</p>	<p>W przypadku zaobserwowania nietolerancji statyn zaleca się próbę <u>kontynuacji leczenia statynami</u> w prawie wszystkich przypadkach. Często 4-krotne (lub nawet większe) obniżenie dawki statyny pozwala osiągnąć istotne klinicznie obniżenie poziomu LDL-C.</p> <p>Opcjonalnie można zastosować <u>terapię lekami obniżającymi stężenie LDL-C innymi niż statyny w monoterapii lub w połączeniu ze statynami</u>. Należy rozważyć stosowanie leków wiążących kwasy żółciowe, kwasu nikotynowego, ezetymibu, fibratów, estrów steroli roślinnych lub estrów stanoli (w margarynie), błonnika o dużej lepkości (np. w otrębach owsianych, roślinach strączkowych i psyllium) i zastąpienie jednonienasyconych lub wielonienasyconych kwasów tłuszczowych tłuszczami nasyconymi w diecie.</p>
<p>ACC/AHA 2013 [Ameryka Północna]</p>	<p>W celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego zalecane jest <u>stosowanie statyn przede wszystkim u dorosłych pacjentów (≥ 21 r.ż.) z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, LDL-C ≥ 190 mg/dl, cukrzycą w wieku 40-75 lat z LDL-C 70-189 mg/dl lub bez cukrzycy w wieku 40-75 lat z LDL-C 70-189 mg/dl i z ryzykiem sercowo-naczyniowym na poziomie $\geq 7,5\%$</u>. Leczenie może być rozważone również u pacjentów: bez chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy w wieku 40-75 lat z LDL-C 70-89 mg/dl i z ryzykiem sercowo-naczyniowym 5-7,5% oraz wśród pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej w wieku < 40 lat lub > 75 lat z lub z ryzykiem $< 5\%$. W zależności od stwierdzonego stopnia ryzyka oraz chorób współistniejących zaleca się różne dawki statyn o różnych intensywnościach. Nie ma dostatecznych dowodów na skuteczność <u>dostępnych leków innych niż statyny</u> w obniżaniu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, aczkolwiek <u>można rozważyć dodanie ich do terapii statynami po stwierdzeniu niskiej skuteczności statyn lub nietolerancji na nie</u>.</p>
<p>ESC/EAS 2012 [Europa]</p>	<p>Lekami pierwszego rzutu w leczeniu hipercholesterolemii są statyny. Do pozostałych leków hipolipemizujących należą fbraty, leki wiążące kwasy żółciowe (żywice jonowymiennie), niacyna (kwas nikotynowy) i selektywne inhibitory wchłaniania cholesterolu (np. ezetimib).</p> <p>U chorych z zaburzeniami lipidowymi, zwłaszcza u osób z rozpoznaną ChSN, cukrzycą lub bezobjawowych pacjentów z grupy dużego ryzyka, konieczne może być <u>leczenie skojarzone. Połączenie statyny i leku wiążącego kwasy żółciowe oraz połączenie statyny i ezetymibu można wykorzystywać w celu większego zmniejszenia stężenia LDL-C, niż byłoby to możliwe za pomocą każdego z tych leków osobno. Połączenie niacyny i statyny zwiększa stężenie HDL-C i zmniejsza stężenie TG bardziej niż każdy z tych leków osobno, ale głównym działaniem niepożądanym niacyny jest zaczerwienienie skóry, co może wpływać na współpracę pacjentów. Fibraty, zwłaszcza fenofibrat, nie tylko mogą być przydatne w obniżaniu dużego stężenia TG i zwiększaniu małego stężenia HDL-C, ale również mogą powodować dodatkową redukcję stężenia LDL-C, kiedy stosuje się je razem ze statyną.</u></p>
<p>NICE 2008 [Wielka Brytania]</p>	<p>Hipercholesterolemia rodzinna</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapię pierwszego rzutu są statyny, • lekarz powinien rozważyć zastosowanie u chorego statyn o wysokiej intensywności działania w celu osiągnięcia zalecanej redukcji LDL-C ($> 50\%$ w stosunku do początku leczenia), • dawka statyny powinna być maksymalną możliwą do stosowania (zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi) lub najwyższą tolerowaną przez pacjenta, co pozwoli na osiągnięcie redukcji LDL-C o $> 50\%$ w stosunku do początku terapii, • w przypadku dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, u których występują przeciwwskazania do terapii statynami zaleca się stosowanie <u>ezetymibu</u> w monoterapii, • u chorych z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania statyn lub ezetymibu należy rozważyć możliwość terapii żywicami wiążącymi kwasy żółciowe (rezynami), kwasami nikotynowymi lub fibratami;

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej zalecają następujące postępowanie w poszczególnych wnioskowanych wskazaniach:

- FH – terapia statynami w najwyższej tolerowalnej przez pacjenta dawce + leczenie współtowarzyszące z użyciem selektywnych inhibitorów wchłaniania cholesterolu (np. ezetimib), leków wiążących kwasy

żółciowe (żywice jonowymienne), roślinnych stanoli i steroli oraz niacyny (kwas nikotynowy); wskazuje się również na stosowanie lomitapidu i mipomersenu¹ w celu dodatkowego obniżenia stężenia LDL-C;

- SP – oprócz terapii współtowarzyszącej mającej na celu wspomaganie działania statyn w obniżaniu poziomu cholesterolu LDL-C (opcje terapeutyczne analogiczne jak we wskazaniu powyżej) rekomenduje się również prewencję wtórną. Obejmuje ona zmianę trybu życia polegającą na: stosowaniu kardioprotekcyjnej diety (o niższej zawartości tłuszczów, w tym nasyconych, oraz wzbogacenie diety o tłuszcze nienasycone), regularnym uprawianiu aktywności fizycznej, kontroli wagi oraz spożycia alkoholu, a także zakazie palenia tytoniu;
- SI + SP –statyny w najwyższej tolerowalnej przez pacjenta dawce, zmiana grupy statyn lub terapia ezetymibem;

W żadnym z odnalezionych dokumentów nie wskazuje się na inhibitory PCSK-9 (ewolokumab, alirokumab) jako na opcję terapeutyczną leczenia hipercholesterolemii. Jest to związane z faktem, iż wnioskowana technologia została dopuszczona do obrotu 17 lipca 2015 r. co oznacza, że w chwili tworzenia każdego z powyższych wytycznych nie stanowiła ona dostępnej alternatywy terapeutycznej (najnowsze wytyczne pochodzą z 2014 r.) Również alirokumab, drugi z inhibitorów PCSK-9 został dopuszczony do obrotu, jako lek Praluent we wrześniu 2015 r.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad niniejszą AWA uwzględniono 3 stanowiska eksperckie, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Niżej przedstawione opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

¹ Lomitapid (produkt leczniczy Lojuxta) został dopuszczony do obrotu w procedurze centralnej przez EMA w lipcu 2013 r., jako lek wskazany do stosowania jako uzupełnienie innego leczenia obniżającego stężenie lipidów i diety niskotłuszczowej, z jednoczesnym stosowaniem aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) lub bez niej, u dorosłych pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Nie jest on refundowany w Polsce. Natomiast mipomersen (lek Kynamro) decyzją EMA z marca 2013 r. nie został dopuszczony do obrotu. W grudniu 2012 r. CHMP wyraził obawę z powodu wysokiego odsetka pacjentów, którzy przerwali przyjmowanie leku w ciągu dwóch lat leczenia, nawet w przypadku grupy zawężonej do pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, głównie z uwagi na działania niepożądane. Zostało to uznane za poważne ograniczenie, ponieważ produkt Kynamro jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. CHMP wyraził również obawę dotyczącą potencjalnych długoterminowych skutków stosowania leku, wyrażonych wynikami badań czynności wątroby wykazującymi gromadzenie się w niej tłuszczu oraz podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych we krwi, i nie uznał przedstawionych przez firmę środków służących przeciwdziałaniu wystąpieniu ryzyka nieodwracalnego uszkodzenia wątroby za wystarczające. Ponadto Komitet wyraził obawę z powodu większej liczby zdarzeń sercowonaczyniowych (problemów z sercem i naczyniami krwionośnymi) występującej u pacjentów przyjmujących produkt Kynamro niż u pacjentów otrzymujących placebo [EMA 2013].

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. med. Piotr Podolec Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	[REDACTED]	[REDACTED]
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanych wskazaniach	<i>(...) Leczeniem standardowo stosowanym w hipercholesterolemii jest podawanie statyn. Ich nieskuteczność lub nietolerancja wymaga wprowadzenia dodatkowego leczenia.(...)</i>	Afereza LDL, żywice wiążące kwasy żółciowe, częściowy „bypass” jelitowy, przeszczepienie wątroby, zespolenie żyły głównej i wrotnej, lomitapid, mipomersen*;	<p><i>Dla wskazań w punkcie 1,2 [FH i SP – przyp. analityka]:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. modyfikacja trybu życia, hipolipemizująca dieta 2. statyny w maksymalnie tolerowanej dawce: atorwastatyna 80mg/d, rozuwastatyna 40mg/d 3. terapia skojarzona silnie działających hipolipemizująco statyn (atorwastatyny lub rozuwastatyny) z ezetymibem 4. LDL-afereza- (...) <p><i>Dla wskazania 3 czyli dla pacjentów całkowicie nietolerujących statyn po przebyłym incydencie S-N- brak skutecznej terapii. Pozostaje modyfikacja trybu życia, dieta hipolipemizująca i ezetymib, który w monoterapii obniża LDL-C o 18%.</i></p> <p><i>Dla pacjentów częściowo nietolerujących statyn po przebyłym incydencie S-N-brak skutecznej terapii. Oprócz modyfikacji trybu życia i diety hipolipemizującej można zaproponować leczenie rozuwastatyną (5mg/d) lub atorwastatyną (10mg/d) co 2-3 dzień w skojarzeniu z ezetymibem codziennie</i></p>
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną	Brak.	Afereza LDL, żywice wiążące kwasy żółciowe	<p><i>U pacjentów z heFH w prewencji pierwotnej zdarzeń S-N terapia statyną w maksymalnie tolerowanej dawce zostanie zastąpiona terapią skojarzoną statyną z przeciwciałem monoklonalnym PCSK9.</i></p> <p><i>U pacjentów z hipercholesterolemią po przebyłym incydencie S-N, którzy nie osiągnęli docelowego stężenia LDL-C poniżej 70 mg/dl terapia statyną w maksymalnie tolerowanej dawce lub terapia skojarzona statyn z ezetymibem zostaną zastąpione terapią złożoną ze statyny i przeciwciała monoklonalnego PCSK9.</i></p> <p><i>U pacjentów nietolerujących statyn monoterapia ezetymibem zostanie zastąpiona terapią przeciwciałem monoklonalnym PCSK9.</i></p> <p><i>W tym miejscu ekspert przedstawia referencje źródeł bibliograficznych.</i></p>
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanych wskazaniach	Podawanie statyn.	Terapia statyną w połączeniu z ezetymibem	<p><i>Wskazanie 1- rozuwastatyna lub atorwastatyna w maksymalnie tolerowanej dawce + modyfikacja trybu życia+ dieta hipolipemizująca</i></p> <p><i>Wskazanie 2- rozuwastatyna lub atorwastatyna w maksymalnie tolerowanej dawce + modyfikacja trybu życia+ dieta hipolipemizująca</i></p> <p><i>Wskazanie 3- rozuwastatyna (5mg/d) lub atorwastatyna (10mg/d) w małej dawce do 2-3 dzień + ezetymib 10mg raz na dobę codziennie+ modyfikacja trybu życia+dieta hipolipemizująca</i></p> <p><i>Dla chorych całkowicie nietolerujących statyn- modyfikacja trybu życia+dieta hipolipemizująca+ezetymib</i></p>
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanych wskazaniach	Podawanie statyn. (...)	Terapia statyną w połączeniu z ezetymibem. Podstawowym celem terapii hiperlipidemii jest osiągnięcie docelowych wartości	<p><i>Wskazanie 1- rozuwastatyna 40mg/d- redukcja LDL-C o 60%, atorwastatyna 80mg/d- redukcja LDL-C o 55%</i></p> <p><i>W tym miejscu ekspert przedstawia referencje źródeł bibliograficznych.</i></p>

Ekspert	Prof. dr hab. med. Piotr Podolec Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	[REDACTED]	[REDACTED]
		<p><i>stężenia LDL-cholesterolu. Dane z badań klinicznych dowodzą, że połączenie statyny z ezetymibem pozwala na osiągnięcie trwałej, znaczącej redukcji stężenia LDL-cholesterolu oraz korzyści klinicznych wyrażonych redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego (badanie IMPROVE-IT, N Engl J Med. 2015;372:2387)</i></p>	<p><i>Wskazanie 2- statyna w maksymalnie tolerowanej dawce +ezetymib</i> W tym miejscu ekspert przedstawia referencje źródeł bibliograficznych.</p> <p><i>Wskazanie 3- brak skutecznej metody</i> W tym miejscu ekspert przedstawia referencje źródeł bibliograficznych.</p>
<p>Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wnioskowanych wskazaniach</p>	<p><i>Podawanie statyn. (...)</i></p>	<p><i>Statyna (ew połączenie z ezetymibem) – Wytyczne ESC (European Heart Journal (2011) 32, 1769-1818)</i></p> <p><i>Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. Kardiologia Polska 2013; 71, 1:107-111</i></p>	<p><i>Wskazanie 1- statyna w maksymalnie tolerowanej dawce, głównie atorwastatyna lub rozuwastatyna, terapia skojarzona statyny z ezetymibem, lub z żywicami jonowymiennymi (leki niedostępne w Polsce), lub z kwasem nikotynowym (wycofany kwas nikotynowy w połączeniu z laropirantem przez FDA, inne postaci kwasu nikotynowego nie są dostępne w Polsce)</i></p> <p><i>Wskazanie 2-statyna w maksymalnie tolerowanej dawce + ezetymib. Brak wytycznych, ponieważ ostatnie pochodzą z roku 2011 a wyniki badania IMPROVE-IT pojawiły się na przełomie 2014-2015 roku</i></p> <p><i>Wskazanie 3- ezetymib + modyfikacja trybu życia</i></p> <p><i>Dla wszystkich wskazań ekspert przedstawił referencje źródeł bibliograficznych.</i></p>

* komentarz dot. lomitapidu i mipomersenu znajduje się w przypisie dolnym w rozdziale 3.4.1. *Rekomendacje i wytyczne kliniczne;*

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- ezetymib (*ezetimibum*),
- fibraty (*ciprofibratum*, *fenofibratum*),
- statyny (*atorvastatinum*, *fluvastatinum*, *lovastatinum*, *rosuvastatinum*, *simvastatinum*).

Wszystkie produkty lecznicze zawierające ww. substancje refundowane są przy odpłatności 30% we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. W poniższej tabeli zestawiono wskazania rejestracyjne dla wybranych produktów leczniczych zawierających poszczególne substancje czynne. Wyjątek stanowi ezetymib, który nie jest refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Refundacja dotyczy bowiem jedynie wskazania: *hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej*. Tak zdefiniowane wskazanie dla EZE oraz wskazania rejestracyjne dla pozostałych komparatorów obejmują również pacjentów z populacji wnioskowanej dla Repatha.

Tabela 9. Wskazania rejestracyjne dla refundowanych technologii medycznych

Produkt leczniczy (substancja czynna)	Wskazania rejestracyjne
Ezetrol (<i>ezetimibum</i>)	Hipercholesterolemia pierwotna – w skojarzeniu ze statyną jako lek wspomagający wraz z dietą u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną), u których nie jest możliwe odpowiednie zmniejszenie stężenia lipidów przy zastosowaniu jedynie statyn. W monoterapii może być stosowany u powyższych pacjentów, gdy stosowanie statyn jest niewskazane lub nietolerowane. Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna – Ezetrol w skojarzeniu ze statyną stosowany jako lek wspomagający wraz z dietą u tych pacjentów (ewentualnie razem z aferzą LDL).
Liponor (<i>ciprofibratum</i>)	Stosowanie produktu leczniczego Liponor jest wskazane jako dodatek do diety oraz innych metod nefarmakologicznych (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) w następujących przypadkach: - Leczenie ciężkiej hipertriglicydemii z małym stężeniem cholesterolu o dużej gęstości (HDL) lub bez. - Mieszana hiperlipidemia, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane.
Biofibrat (<i>fenofibratum</i>)	Biofibrat jest wskazany do stosowania jako dodatek do diety oraz innych terapii nefarmakologicznych (np. ćwiczenia fizyczne, utrata masy ciała) w następujących przypadkach: • Leczenie ciężkiej hipertriglicydemii z niskim stężeniem cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) lub bez. • Mieszana hiperlipidemia, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane. • Mieszana hiperlipidemia u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, jako dodatek do leczenia statynami, jeżeli stężenie trójglicerydów oraz cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) nie są w wystarczającym stopniu kontrolowane.
Atoris (<i>atorvastatinum</i>)	<u>Hipercholesterolemia</u> : Atoris jest stosowany jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B i triglicerydów u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 10 lat lub starszych z hipercholesterolemią pierwotną, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, lub z hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadającą hiperlipidemii typu IIa i IIb wg klasyfikacji Fredrickson'a) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na stosowanie diety i innych nefarmakologicznych metod leczenia. Atoris jest również stosowany w celu obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu-LDL u dorosłych z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii jako terapia dodana do innych sposobów terapii hipolipemizującej (np. aferza cholesterolu-LDL) lub wtedy, gdy taka terapia jest niedostępna. <u>Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym</u> : Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka
Lescol (<i>fluvastatinum</i>)	<u>Dyslipidemia</u> : Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii u dorosłych pacjentów, jako uzupełnienie diety, gdy nie uzyskano odpowiedniego efektu po zastosowaniu diety i innych metod nefarmakologicznych (np. ćwiczeń fizycznych, zmniejszenia masy ciała). <u>Wtórna profilaktyka choroby niedokrwiennej serca</u> : Wtórna profilaktyka poważnych zdarzeń sercowych u dorosłych pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, po przezskórnych interwencjach wieńcowych
Liprox (<i>lovastatinum</i>)	W pierwotnej hipercholesterolemii (typu II a i II b), jednocześnie z odpowiednią dietą w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL u pacjentów, u których leczenie dietą lub innymi metodami nie było wystarczająco skuteczne, – w miażdżycy tętnic wieńcowych u pacjentów ze zwiększonym stężeniem cholesterolu w surowicy, u których stosowanie diety lub innych metod nie było wystarczająco skuteczne. Terapia lowastatyną nie zwalnia z obowiązku przestrzegania diety ubogiej w cholesterol.
Ridlip (<i>rosuvastatinum</i>)	Pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, z wyjątkiem rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych: jako leczenie

Produkt leczniczy (substancja czynna)	Wskazania rejestracyjne
	uzupełniające do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające. <u>Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia</u> : jako leczenie uzupełniające do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są nieodpowiednie
Simorion (<i>simvastatinum</i>)	<u>Hipercholesterolemia</u> : Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii, jako uzupełnienie diety, kiedy reakcja na dietę lub inne nefarmakologiczne leczenie (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca. Leczenie rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii jako uzupełnienie diety i innego leczenia obniżającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niewłaściwe. <u>Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego</u> : Zmniejszenie zachorowań i umieralności na choroby układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z jawną miażdżycą naczyń serca lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu, jako leczenie wspomagające, mające na celu skorygowanie innych czynników ryzyka lub uzupełnienie innej terapii zapobiegającej chorobom serca.

Źródło: ChPL dla produktów leczniczych: *Lipanol, Ezetrol, Biofibrat, Atoris, Lescol, Liprox, Ridlip, Simorion*;

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Ezetymib - ezetimibum							
Ezetrol, tabl., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990221066	122,67	128,8	143,74	30%	43,12
Fibraty - ciprofibratum							
Liponor, kaps., 100 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990376612	21,6	22,68	21,6	30%	13,63
Fibraty - fenofibratum							
Apo-Feno 200 M, kaps., 200 mg	30 kaps.	5909990909414	15,77	16,56	15,77	30%	7,51
Biofibrat, kaps. twarde, 200 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990754496	16,2	17,01	16,2	30%	7,96
Biofibrat, kaps. twarde, 267 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990754526	21,6	22,68	21,6	30%	10,06
Fenardin, kaps. twarde, 267 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990611065	21,6	22,68	21,6	30%	10,06
Fenardin, kaps. twarde, 160 mg	30 szt. (3 blist.po 10)	5909990713974	17,39	18,26	17,39	30%	9,21
Grofibrat, kaps., 100 mg	50 kaps.	5909990109814	8,1	8,51	8,1	30%	3,77
Grofibrat 200, kaps., 200 mg	30 szt	5909990492114	16,2	17,01	16,2	30%	7,96
Grofibrat S, tabl. powl., 215 mg	30 tabl.	5909991201173	19,44	20,41	19,44	30%	7,79
Grofibrat S, tabl. powl., 160 mg	30 tabl.	5909991212339	14,58	15,31	14,58	30%	6,26
Lipanthyl 200M, kaps., 200 mg	30 kaps. (2 blist.po 15szt.)	5909990687947	22,96	24,11	22,96	30%	15,06
Lipanthyl 267M, kaps., 267 mg	30 kaps. (2 blist.po 15 szt.)	5909990492817	27,54	28,92	27,54	30%	16,3
Lipanthyl 267M, kaps. twarde, 267 mg	30 szt.	5909997204659	27	28,35	27	30%	15,73
Lipanthyl Supra 160, tabl. powl., 160 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990903917	23,14	24,3	23,14	30%	15,25
Lipanthyl Supra 215, tabl. powl., 215 mg	30 tabl.	5909990431342	28,34	29,76	28,34	30%	17,14
Statyny - atorvastatinum							
Apo-Atorva, tabl. powl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990787586	8,1	8,51	4,09	30%	6,95
Apo-Atorva, tabl. powl., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990787609	15,28	16,04	8,18	30%	12,77
Apo-Atorva, tabl. powl., 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990787647	27,54	28,92	16,36	30%	21,58
Atorgamma, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990792290	4,32	4,54	4,09	30%	2,98
Atorgamma, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990792573	8,64	9,07	8,18	30%	5,8
Atorgamma, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990792887	17,28	18,14	16,36	30%	10,8
Atoris, tabl. powl., 10 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990336647	26,24	27,55	12,27	30%	22,4
Atoris, tabl. powl., 20 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990419173	33,7	35,39	24,54	30%	23,63
Atoris, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990623464	22,46	23,58	16,36	30%	16,24
Atoris, tabl. powl., 40 mg	60 tabl.	5909990623471	46,12	48,43	32,72	30%	31,95

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Atoris, tabl. powł., 40 mg	90 tabl.	5909990623488	75,6	79,38	49,08	30%	53,4
Atoris, tabl. powł., 30 mg	30 tabl.	5909990885282	14,36	15,08	12,27	30%	9,93
Atoris, tabl. powł., 30 mg	60 tabl.	5909990885299	28,62	30,05	24,54	30%	18,29
Atoris, tabl. powł., 60 mg	30 tabl.	5909990885336	35,53	37,31	24,54	30%	25,55
Atoris, tabl. powł., 80 mg	30 tabl.	5909990885374	46,14	48,45	32,72	30%	31,97
Atoris, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990991815	8,75	9,19	4,09	30%	7,63
Atoris, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990991914	11,23	11,79	8,18	30%	8,52
Atoris, tabl. powł., 20 mg	60 tabl.	5909991013806	22,68	23,81	16,36	30%	16,47
Atorvagen, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990938841	3,89	4,08	4,09	30%	2,52
Atorvagen, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990938926	7,78	8,17	8,18	30%	4,89
Atorvagen, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990938995	15,55	16,33	16,36	30%	8,99
Atorvastatin Bluefish, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990887262	3,56	3,74	4,09	30%	2,18
Atorvastatin Bluefish, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990887279	6,38	6,7	8,18	30%	3,43
Atorvastatin Bluefish, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990887286	12,31	12,93	16,36	30%	5,59
Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990899920	7,07	7,42	8,18	30%	4,15
Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990900053	3,54	3,72	4,09	30%	2,16
Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990900275	14,14	14,85	16,36	30%	7,51
Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 80 mg	30 tabl.	5909990900459	25,68	26,96	32,72	30%	10,48
Atorvastatinum 123ratio, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990848904	4,31	4,53	4,09	30%	2,97
Atorvastatinum 123ratio, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990849086	8,23	8,64	8,18	30%	5,37
Atorvastatinum 123ratio, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990849246	16,5	17,33	16,36	30%	9,99
Atorvasterol, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990077847	10,21	10,72	4,09	30%	9,16
Atorvasterol, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990077939	16,85	17,69	8,18	30%	14,42
Atorvasterol, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990078028	34,02	35,72	16,36	30%	28,38
Atorvasterol, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	5909991041298	28,26	29,67	32,72	30%	13,19
Atorvox, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573400	8,64	9,07	4,09	30%	7,51
Atorvox, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573530	14,04	14,74	8,18	30%	11,47
Atorvox, tabl. powł., 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573547	24,3	25,52	16,36	30%	18,18
Atorvox, tabl. powł., 80 mg	30 tabl.	5909990849390	51,3	53,87	32,72	30%	37,39
Atractin, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078141	8,75	9,19	4,09	30%	7,63
Atractin, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078264	12,91	13,56	8,18	30%	10,29
Atractin, tabl. powł., 40 mg	30 tabl. (blist.)	5909990078356	24,84	26,08	16,36	30%	18,74

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Atrox, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	5909991011383	32,83	34,47	32,72	30%	17,99
Atrox 10, tabl. powł., 10 mg	60 tabl.	5907695215137	6,38	6,7	8,18	30%	3,43
Atrox 10, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991124618	8,42	8,84	4,09	30%	7,29
Atrox 20, tabl. powł., 20 mg	60 tabl.	5907695215144	12,77	13,41	16,36	30%	6,07
Atrox 20, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991124717	12,31	12,93	8,18	30%	9,66
Atrox 40, tabl. powł., 40 mg	60 tabl.	5907695215151	25,53	26,81	32,72	30%	10,33
Atrox 40, tabl. powł., 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991124816	24,62	25,85	16,36	30%	18,52
Corator, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991150914	8,53	8,96	4,09	30%	7,4
Corator, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991151010	13,39	14,06	8,18	30%	10,79
Corator, tabl. powł., 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991151119	25,48	26,75	16,36	30%	19,41
Lambrinex, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990905508	4,86	5,1	4,09	30%	3,54
Lambrinex, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990905638	8,24	8,65	8,18	30%	5,38
Lambrinex, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990905782	16,51	17,34	16,36	30%	10
Larus, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078530	7,3	7,67	4,09	30%	6,11
Larus, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078707	10,93	11,48	8,18	30%	8,21
Larus, tabl. powł., 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078790	22,18	23,29	16,36	30%	15,94
Pharmastatin, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990745340	16,2	17,01	16,36	30%	9,67
Pharmastatin, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990745579	8,64	9,07	8,18	30%	5,8
Pharmastatin, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990745807	4,32	4,54	4,09	30%	2,98
Storvas, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990755547	5,56	5,84	4,09	30%	4,28
Storvas, tabl. powł., 80 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990755554	44,5	46,73	32,72	30%	30,25
Storvas, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990755561	11,12	11,68	8,18	30%	8,4
Storvas, tabl. powł., 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990755578	22,25	23,36	16,36	30%	16,02
Storvas CRT, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909991042097	4,16	4,37	4,09	30%	2,81
Storvas CRT, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909991042103	8,32	8,74	8,18	30%	5,47
Storvas CRT, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909991042134	16,63	17,46	16,36	30%	10,12
Storvas CRT, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	5909991042141	33,26	34,92	32,72	30%	18,44
Torvacard, tabl. powł., 80 mg	30 tabl.	5909990957071	40,4	42,42	32,72	30%	25,94
Torvacard 10, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338290	10,69	11,22	4,09	30%	9,66
Torvacard 20, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338368	12,26	12,87	8,18	30%	9,6
Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338436	21,6	22,68	16,36	30%	15,34
Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990338443	66,34	69,66	49,08	30%	43,68

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Torvalipin, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990053179	8,64	9,07	4,09	30%	7,51
Torvalipin, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990053230	12,2	12,81	8,18	30%	9,54
Torvalipin, tabl. powł., 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990053278	21,27	22,33	16,36	30%	14,99
Tulip, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990998814	8,48	8,9	4,09	30%	7,34
Tulip, tabl. powł., 10 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990998821	16,69	17,52	8,18	30%	14,25
Tulip, tabl. powł., 10 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990998838	24,62	25,85	12,27	30%	20,71
Tulip, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990998913	13,82	14,51	8,18	30%	11,25
Tulip, tabl. powł., 20 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990998920	23,76	24,95	16,36	30%	17,61
Tulip, tabl. powł., 20 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990998937	34,56	36,29	24,54	30%	24,53
Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990810161	23,76	24,95	16,36	30%	17,61
Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	60 tabl.	5909990810178	28,27	29,68	32,72	30%	13,2
Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	90 tabl.	5909990810185	42,4	44,52	49,08	30%	18,54
Tulip 80 mg, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	5909990810208	51,8	54,39	32,72	30%	37,91
Statyny - fluvastatinum							
Lescol, kaps. twarde, 20 mg	28 szt.	5909990360314	15,27	16,03	2,54	30%	15,06
Lescol, kaps. twarde, 40 mg	28 szt.	5909990360413	24,3	25,52	5,09	30%	23,58
Lescol XL, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	28 szt.	5909990887217	43,2	45,36	10,18	30%	41,17
Statyny - lovastatinum							
Liprox, tabl., 20 mg	28 tabl.	5909990842315	14,04	14,74	3,39	30%	13,45
Lovasterol, tabl., 20 mg	28 szt.	5909990422159	14,04	14,74	3,39	30%	13,45
Lovastin, tabl., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990756629	14,04	14,74	3,39	30%	13,45
Statyny - rosuvastatinum							
Ridlip, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909991000103	4,75	4,99	3,82	30%	3,54
Ridlip, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909991000141	8,08	8,48	7,64	30%	5,46
Ridlip, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	5909991000158	15,75	16,54	15,27	30%	9,78
Ridlip, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	5909991000165	23,22	24,38	30,54	30%	9,16
Romazic, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990919659	12,42	13,04	16,36	30%	5,7
Rosutrox, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909991085674	5,8	6,09	7,64	30%	3,07
Rosutrox, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	5909991085759	11,61	12,19	15,27	30%	5,44
Rosutrox, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.	5909991085841	23,22	24,38	30,54	30%	9,16
Roswera, tabl., 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990895106	9,18	9,64	3,82	30%	8,19
Roswera, tabl., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990895250	14,28	14,99	7,64	30%	11,97

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Roswera, tabl., 15 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990895380	14,99	15,74	11,45	30%	10,97
Roswera, tabl. powl., 15 mg	56 szt.	5909990895403	27	28,35	22,91	30%	17,47
Roswera, tabl., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990895533	20,68	21,71	15,27	30%	14,96
Roswera, tabl., 30 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990895663	26,89	28,23	22,91	30%	17,35
Roswera, tabl. powl., 30 mg	56 szt.	5909990895687	54	56,7	45,81	30%	32,61
Roswera, tabl., 40 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990895786	41,58	43,66	30,54	30%	28,44
Suwardio, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990791743	5,81	6,1	7,64	30%	3,08
Suwardio, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909990791873	11,61	12,19	15,27	30%	5,44
Zahron, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909990802685	12,96	13,61	15,27	30%	6,86
Zahron, tabl. powl., 40 mg	28 tabl.	5909990802753	22,68	23,81	29,97	30%	8,99
Zaranta, tabl. powl., 10 mg	28 tabl (4 blistr. po 7)	5909990777785	6,74	7,08	7,64	30%	4,06
Zaranta, tabl. powl., 20 mg	28 tabl (4 blistr. po 7)	5909990777839	13,45	14,12	15,27	30%	7,37
Statyny - simvastatinum							
Apo-Simva 10, tabl. powl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990618279	6,66	6,99	2,73	30%	5,95
Apo-Simva 20, tabl. powl., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990618286	11,66	12,24	5,45	30%	10,17
Apo-Simva 40, tabl. powl., 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990618293	19,44	20,41	10,91	30%	15,88
Simcovas, tabl. powl., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990649532	6,86	7,2	5,09	30%	5,26
Simcovas, tabl. powl., 40 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990649655	14,25	14,96	10,18	30%	10,77
Simcovas, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909991048488	2,38	2,5	4,23	30%	1,27
Simcovas, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909991048495	4,75	4,99	8,1	30%	2,43
Simgal, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990860210	8,86	9,3	2,54	30%	8,33
Simgal, tabl. powl., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990860319	13,99	14,69	5,09	30%	12,75
Simgal, tabl. powl., 40 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990860418	25,81	27,1	10,18	30%	22,91
Simorion, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909990793853	3,62	3,8	2,54	30%	2,83
Simorion, tabl. powl., 40 mg	28 tabl.	5909990794089	14,47	15,19	10,18	30%	10,99
Simorion, tabl. powl., 40 mg	98 tabl.	5909990794096	50,76	53,3	35,63	30%	35,13
Simorion, tabl. powl., 20 mg	28 tabl.	5909990794140	7,26	7,62	5,09	30%	5,68
Simorion, tabl. powl., 20 mg	98 tabl.	5909990794157	25,38	26,65	17,81	30%	18,52
Simratio 10, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991019723	8,86	9,3	2,54	30%	8,33
Simratio 20, tabl. powl., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991019822	13,99	14,69	5,09	30%	12,75
Simratio 40, tabl. powl., 40 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991019945	25,81	27,1	10,18	30%	22,91
SimvaHEXAL 10, tabl. powl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990623273	7,45	7,82	2,73	30%	6,78

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
SimvaHEXAL 20, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990623297	15,88	16,67	5,45	30%	14,61
SimvaHEXAL 40, tabl. powł., 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990623334	23,76	24,95	10,91	30%	20,42
Simvacard 10, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990940110	8,1	8,51	2,54	30%	7,54
Simvacard 20, tabl. powł., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990940219	13,5	14,18	5,09	30%	12,24
Simvacard 40, tabl. powł., 40 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990940318	25,92	27,22	10,18	30%	23,03
Simvachol, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990941025	5,4	5,67	2,54	30%	4,7
Simvachol, tabl. powł., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990941124	8,64	9,07	5,09	30%	7,13
Simvachol, tabl. powł., 40 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990941223	17,28	18,14	10,18	30%	13,95
Simvacor, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990336623	6,48	6,8	2,73	30%	5,76
Simvacor, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990336630	11,34	11,91	5,45	30%	9,84
Simvagamma 10, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909991146016	4,1	4,31	2,73	30%	3,27
Simvagamma 20, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909991146115	8,1	8,51	5,45	30%	6,44
Simvagamma 40, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909991146214	17,82	18,71	10,91	30%	14,18
Simvagen 10, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990743575	3,63	3,81	2,54	30%	2,84
Simvagen 20, tabl. powł., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990743650	5,35	5,62	5,09	30%	3,68
Simvagen 40, tabl. powł., 40 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990743667	10,69	11,22	10,18	30%	7,03
Simvastatin 20, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	5909990037698	6,48	6,8	5,09	30%	4,86
Simvastatin 40, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990037582	14,15	14,86	10,91	30%	10,33
Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990723591	3,19	3,35	2,54	30%	2,38
Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	5909990723812	4,86	5,1	5,09	30%	3,16
Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990723829	5,18	5,44	5,45	30%	3,37
Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.	5909990724031	9,61	10,09	10,18	30%	5,9
Simvastatin Genoptim, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	5907553016012	5,4	5,67	5,09	30%	3,73
Simvastatin Genoptim, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	5907553016029	10,85	11,39	10,18	30%	7,2
Simvastatin Krka (Vasilip), tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990436316	6,26	6,57	2,54	30%	5,6
Simvastatin Krka (Vasilip), tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	5909990436415	11,88	12,47	5,09	30%	10,53
Simvastatinum 123ratio, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	5909990635597	5,34	5,61	5,09	30%	3,67
Simvastatinum 123ratio, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	5909990635658	10,68	11,21	10,18	30%	7,02
Simvastatinum Accord, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990706396	1,57	1,65	2,46	30%	0,74
Simvastatinum Accord, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	5909990706532	2,16	2,27	3,89	30%	1,17
Simvastatinum Accord, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	5909990706631	4,32	4,54	7,48	30%	2,24
Simvasterol, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990927616	9,72	10,21	2,54	30%	9,24

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Simvasteryl, tabl. powł., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990927715	16,2	17,01	5,09	30%	15,07
Simvasteryl, tabl. powł., 40 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990927838	29,38	30,85	10,18	30%	26,65
Vasilip, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990914012	6,26	6,57	2,54	30%	5,6
Vasilip, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	5909990914111	11,88	12,47	5,09	30%	10,53
Vasilip, tabl. powł., 40 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990982714	18,36	19,28	10,18	30%	15,09
Vastan, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991073114	5,4	5,67	2,54	30%	4,7
Vastan, tabl. powł., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991073213	10,8	11,34	5,09	30%	9,4
Ximve, tabl. powł., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990055722	10,96	11,51	5,09	30%	9,57
Ximve, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990935116	5,94	6,24	2,73	30%	5,2
Ximve, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990935215	11,56	12,14	5,45	30%	10,07
Ximve, tabl. powł., 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990935314	19,12	20,08	10,91	30%	15,55
Zocor 10, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990365913	9,72	10,21	2,54	30%	9,24
Zocor 20, tabl. powł., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990366026	16,74	17,58	5,09	30%	15,64
Zocor 40, tabl. powł., 40 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990769124	24,84	26,08	10,18	30%	21,89

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, że wszystkie leki z grupy limitowej 46.0 – *leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA* oraz 48.0 – *leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego* są aktualnie stosowane w Polsce. Ponadto istnieje grupa pacjentów stosujących Ezetrol w monoterapii (13 951 – 13 501 chorych dla lat 2012 – 2014) oraz w skojarzeniu z lekami z grupy 46.0 (9 557 – 9 609 chorych dla lat 2012 – 2014). Dane nie pozwalają na dokładne oszacowanie rzeczywistej refundacji leków w populacjach określonych wnioskiem refundacyjnym.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami (porównanie: ewolokumab + statyna vs statyna) we wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> - FH, - SP; • ezetymib we wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> - FH (jako komparator dodatkowy), - SP (jako komparator dodatkowy), - SI + SP. 	<p><i>Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także statusem finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii oraz dostępnymi dowody naukowe o najwyższej wiarygodności.</i></p> <p><i>Według zebranych wytycznych zalecane jest użycie statyn jako pierwszego rzutu farmakoterapii u pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną, zarówno rodzinną jak i nierodzinną (wielogenową) po stwierdzeniu nieskuteczności leczenia niefarmakologicznego. Terapia statynami jest dobrze tolerowana przez większość chorych i stanowi zdecydowanie najczęściej wybraną opcję terapeutyczną w leczeniu hipercholesterolemii w Polsce.</i></p> <p><i>W przypadku braku skuteczności leczenia statynami lub stwierdzenia nietolerancji chorego na tę grupę leków, jako terapię alternatywną zaleca się przede wszystkim (...) stosowanie ezetymibu lub leków wiążących kwasy żółciowe (żywice anionowymienne) w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym ze statynami (...). Leki wiążące kwasy żółciowe, tj. cholestyramina, kolestypol i kolesewelam nie są obecnie refundowane w Polsce. (...) Ezetymib dostępny w Polsce jako preparat Ezetrol® jest refundowany w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią powyżej 130 mg/dl utrzymującą się pomimo terapii statynami w przypadkach: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej); stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej; hipercholesterolemii rodzinnej.(...)</i></p> <p><i>W leczeniu hipercholesterolemii (...) refundowane są również fibraty (...), działające za pośrednictwem czynników transkrypcyjnych regulujących różne etapy metabolizmu lipidów i lipoprotein. Cechują się one dużą skutecznością w obniżaniu stężeń TG poposiłkowych i na czczo. Działanie fibratów podwyższające HDL-C jest niewielkie. Mogą one również zmniejszać stężenie LDL-C, lecz w zakresie znacznie mniejszym niż ezetymib. Dowody pochodzące z metaanaliz donoszą, że terapia fibratami może zmniejszać częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (choć związek ten nie jest jasny), ale największe korzyści obserwowano u pacjentów z podwyższonymi stężeniami TG. W związku z tym fibraty nie stanowią komparatora dla ewolokumabu w zakresie leczenia hipercholesterolemii.</i></p>	<p>Analitycy Agencji zgadzają się z przyjętymi przez wnioskodawcę komparatorami – szczegółowy komentarz przedstawiono pod tabelą.</p>

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, u których poziom stężenia LDL-C jest nieodpowiedni pomimo terapii statynami zaleca się leczenie wspóltwarzające przy zastosowaniu selektywnych inhibitorów wchłaniania cholesterolu (np. ezetymib), leków wiążących kwasy żółciowe (żywice jonowymienne), roślinnych stanoli i steroli oraz niacyny (kwas nikotynowy). Spośród powyższych opcji terapeutycznych w Polsce aktualnie refundowany jest jedynie ezetymib oraz statyny i są to terapie wymieniane również przez ekspertów klinicznych. W związku z powyższym, przyjęte przez wnioskodawcę w pierwszym wnioskowanym wskazaniu (FH) komparatory (dotychczasowa terapia statynami oraz ezetymib) są w opinii Agencji odpowiednimi technologiami alternatywnymi.

Te same komparatory zostały również przyjęte jako technologie alternatywne w drugim wnioskowanym wskazaniu (SP). U pacjentów po zdarzeniach sercowo-naczyniowych rekomenduje się prewencję wtórną obejmującą zmianę stylu życia oraz leczenie wspomagające działanie statyn (opcje terapeutyczne analogiczne jak dla pierwszego wskazania). Również dla tego wskazania przyjęte komparatory zgodne są ze wskazaniami eksperckimi, a ich wybór, w opinii analityków Agencji, jest zasadny.

Należy podkreślić, iż w przypadku dwóch powyższych wnioskowanych wskazań ezetymib określony został w analizach wnioskodawcy jako komparator dodatkowy. Argumentowane jest to niewielkim dostępem do EZE, który związany jest z ograniczoną skutecznością w obniżaniu poziomu LDL-C i zawężonymi wskazaniami refundacyjnymi. Wnioskodawca powołuje się również na istniejącą praktykę, wg. której najczęściej stosowanymi w Polsce lekami obniżającymi poziom cholesterolu w osoczu są statyny.

Natomiast dla trzeciej z populacji docelowych (SI+SP) wnioskodawca przyjął jako aktywny komparator jedynie terapię ezetymibem (EZE). W świetle odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej oraz otrzymaną opinią eksperta () wybór ten jest zasadny. Tym niemniej należy mieć na uwadze, iż zgodnie z treścią wytycznych oraz opinii eksperta EZE może być stosowany u tych chorych zarówno w monoterapii jak i skojarzeniu ze statynami w najwyższej tolerowanej przez pacjenta dawce. W ramach przedłożonej analizy klinicznej (AKL) wnioskodawca przedstawił wyniki badania GAUSS-2 oraz GAUSS-1, w którym oprócz EVO lub EZE pacjenci przyjmowali również inne leczenie hipolipemizujące, w tym statyny w niewielkich dawkach, co oznacza, iż przedstawione wyniki dla populacji SI+SP uwzględniają porównanie EVO względem EZE zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z niskimi dawkami statyn, a tym samym wykonane porównanie odpowiada rzeczywistej praktyce klinicznej.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ refundowanymi substancjami, które mogą zostać zastosowane we wnioskowanych wskazaniach są: statyny (*atorvastatinum, fluvastatinum, lovastatinum, rosuvastatinum, simvastatinum*), ezetymib oraz fibraty (*ciprofibratum, fenofibratum*). Nieprzyjęcie fibratów jako komparatora argumentowane jest przez wnioskodawcę m. in. faktem, iż *cechują się one dużą skutecznością w obniżaniu stężeń TG poposiłkowych i na czczo. Działanie fibratów podwyższające HDL-C jest niewielkie. Mogą one również zmniejszać stężenie LDL-C, lecz w zakresie znacznie mniejszym niż ezetymib. Dowody pochodzące z metaanaliz donoszą, że terapia fibratami może zmniejszać częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (choć związek ten nie jest jasny), ale największe korzyści obserwowano u pacjentów z podwyższonymi stężeniami TG.* Dodatkowo wskazania rejestracyjne dla produktów leczniczych zawierających fibraty nie odpowiadają wnioskowanym populacjom, ponieważ m. in. są one wskazane do stosowania w ciężkiej hipertriglicydemii, mieszanej hiperlipidemii czy ciężkiej hipertrójglicydemii. Ponadto żaden z ekspertów klinicznych nie wskazał fibratów jako technologii stosowanej obecnie we wnioskowanych wskazaniach. W świetle przytoczonych argumentów nieprzyjęcie fibratów jako komparatora w przedłożonych analizach jest zasadne. Natomiast kwas nikotynowy oraz żywice jonowymienne, zgodnie z opinią () oraz z aktualnym obwieszczeniem MZ, nie są technologiami aktualnie dostępnymi i refundowanymi w Polsce, a więc nie spełniają wymogów zawartych w Wytycznych Agencji.

Zgodnie z danymi uzyskanymi z MZ, cholestyramina sprowadzana jest do Polski na drodze importu docelowego. Oznacza to, iż każdorazowa zgoda na sprowadzenie rozpatrywana jest indywidualnie, a tym samym dostęp do ww. interwencji wymaga indywidualnej zgody. Ponadto należy zwrócić uwagę, że zgodnie z ww. danymi tylko jeden pacjent uzyskał zgodę na import dla wskazania *hipercholesterolemia*, natomiast w przypadku większości pacjentów wskazaniem była *hipercholesterolemia rodzinna*. Natomiast zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej oraz opiniami eksperckimi we wskazaniu FH w pierwszej kolejności rekomenduje się terapię statynami. W związku z powyższymi informacjami oraz z faktem, iż populacje docelowe są szczegółowo określone wnioskowanymi wskazaniami i dostępne są dla nich komparatory dostępne w refundacji aptecznej, nieprzyjęcie cholestyraminy jako technologii alternatywnej jest zasadne.

Podsumowując, przyjęte przez wnioskodawcę komparatory odpowiadają wytycznym praktyki klinicznej, są refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a także wskazywane są przez ekspertów klinicznych, jako terapie obecnie stosowane w Polsce we wnioskowanych wskazaniach.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

„Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu (EVO, Repatha, Amgen) w leczeniu dorosłych pacjentów z grup wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, tj. chorych z:

1. hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FP),
2. hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP),
3. hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP).”

Uwaga analityka Agencji: Należy podkreślić, iż w ostatecznych wersjach przedłożonych analiz nie przeprowadzono analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w populacji pacjentów z HoFH. Szerszy komentarz znajduje się pod poniższą tabelą.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z hipercholesterolemią rodzinną, z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami; dorośli chorzy z hipercholesterolemią, z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym; dorośli chorzy z hipercholesterolemią, z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym; 	Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu nie włączono badań prowadzonych w populacji chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (...);	Komentarz analityka pod tabelą.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> ewolokumab (Repatha, Amgen) w dawce 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu (dawki równoważne), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego; <p>Komentarz wnioskodawcy: brano pod uwagę zarówno dawkę 420 mg przyjmowaną raz w mies. jak i raz na 4 tyg.;</p>	Brak*	-
Komparatory	<ol style="list-style-type: none"> 1. FH: <ul style="list-style-type: none"> kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami, ezetymib w dawce 10 mg dziennie (komparator dodatkowy); 2. SP: <ul style="list-style-type: none"> kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami, ezetymib w dawce 10 mg dziennie (komparator dodatkowy); 3. SI + SP: <ul style="list-style-type: none"> ezetymib w dawce 10 mg dzien.; 	Brak*	-
Punkty końcowe	<p>Co najmniej 1 z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych, odsetek pacjentów osiagających stężenie LDL-C <70 mg/dl lub <100 mg/dl, 	Brak*	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu innych parametrów lipidowych (TC, HDL-C, nie-HDL-C, TC/HDL-C, VLDL-C, ApoB, ApoA1, ApoB/ApoA1, TG, Lp(a), wolny PCSK9, hsCRP) względem wartości początkowych, zdarzenia niepożądane, zgony, obecność przeciwciał; 		
Typ badań	<p>Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone, jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> prospektywne, z randomizacją, z grupą kontrolną, z okresem stosowania terapii ≥ 12 tyg.; 	<ul style="list-style-type: none"> poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, badania porównujące różne dawki tego samego leku, badania przeprowadzone w subpopulacjach chorych (m.in. chorzy starsi); 	-
Inne kryteria	<p>Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (...);</p> <p>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.</p>	-	-

* wnioskodawca nie przedstawił kryteriów wykluczenia w podziale na wszystkie elementy schematu PICOS; wskazane zostały jedynie ograniczenia dot. populacji oraz metodologii badań;

Komentarz analityka Agencji: Zgodnie z informacjami zawartymi w rozdz. 3.1.2 *Kryteria wykluczenia AKL* wnioskodawcy, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa EVO nie włączano badań, które obejmowały pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, ze względu na *odmienną specyfikację choroby i jej leczenia oraz bardzo niskie rozpowszechnienie tej postaci hipercholesterolemii w porównaniu z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową*. Pomimo powyższych argumentów oraz biorąc pod uwagę, iż zgodnie z *ChPL Repatha* dawkowanie leku w powyższej subpopulacji pacjentów jest odmienne niż dla pozostałych grup (co ma wpływ na koszty szacowane zarówno w AE jak i w AWB) uznaje się, że powyższe ograniczenie populacji w stosunku do treści wnioskowanego wskazania nie znajduje uzasadnienia klinicznego i jest niewłaściwe. Omawiana niezgodność przedłożonych analiz względem Rozporządzenia została wskazana w Piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca popiera wcześniej przedstawione argumenty danymi literaturowymi, a także powołuje się na opinię eksperta klinicznego [REDAKOWANE], która podaje, że *nie ma chorych leczonych na HoFH. Pacjenci Ci umierają w młodym wieku bez wcześniejszej diagnozy w kierunku hipercholesterolemii*. Wnioskodawca podaje również, że *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 chorych z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii.** Warto podkreślić, iż żaden z ekspertów klinicznych, którzy przestali swoje opinie do Agencji nie wskazywał na brak populacji pacjentów z HoFH. W związku z powyższym wskazaniem o wykluczeniu populacji pacjentów z HoFH z AKL oraz faktem, iż w przedłożonych ostatecznych wersjach analiz **nie przeprowadzono oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w populacji pacjentów z HoFH, która to populacja jest subpopulacją dla wskazania pierwszego (FH), w ramach niniejszej AWA uznaje się, że wnioskowane wskazanie obejmuje jedynie subpopulację pacjentów z HeFH.**

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w trzech głównych bazach informacji medycznej: MEDLINE, Embase i The Cochrane Library, a do odnalezienia opracowań wtórnych wykorzystano dodatkowo bazę prowadzoną przez *Centre for Reviews and Dissemination* w Yorku. Ponadto w celu identyfikacji istniejących niezależnych raportów oceny technologii medycznej przeszukano również bazy danych na stronach agencji zrzeszonych w INAHTA. W procesie wyszukiwania korzystano także z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarki internetowej oraz stron internetowych producenta technologii wnioskowanej. Przegląd jest aktualny na dzień 10.08.2015 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono słowa kluczowe dot. technologii wnioskowanej) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii ich wykonania (zostało wykonane przez dwóch niezależnych analityków). Nie pominięto żadnej istotnej bazy danych. Wnioskodawca podczas wyszukiwania nie stosował również ograniczeń dot. rodzaju badań, poszukiwanych stanów medycznych, punktów końcowych, komparatorów oraz daty lub języka publikacji. Miało to na celu wyeliminowanie ryzyka ewentualnego pominięcia publikacji. Analitycy Agencji zgadzają się z powyższymi założeniami.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (m. in. *Repatha, evolocumab, AMG 145*). Wyszukiwanie kontrolne zostało przeprowadzone dnia 15.10.2015 r. W ich rezultacie nie odnaleziono dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 8 pierwotnych badań z randomizacją, w tym:

- 3 badania dla wskazania *hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH)* porównujące ewolokumab dodany do terapii statynami vs PLC plus kontynuacja terapii statynami (RUTHERFORD-1, RUTHERFORD-2) lub ezetymib (+statyny) vs placebo (+statyny) (ENHANCE) – porównanie pośrednie.
- 3 badania dla wskazania *hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP)* porównujące ewolokumab dodany do terapii statynami z kontynuacją terapii statynami (+PLC) (LAPLACE-2, DESCARTES, LAPLACE(TIMI)-1) lub ezetymibem dodanym do dotychczasowej terapii statynami (LAPLACE-2),
- 2 badania dla wskazania *hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP)* porównujące ewolokumab z ezetymibem (GAUSS-1, GAUSS-2).

Dodatkowo wnioskodawca włączył do przedłożonej AKL:

- dodatkowe dane nieopublikowane dostarczone przez zamawiającego - GVD (*Global Value Dossier*), wyniki badań RUTHERFORD-2, LAPLACE-2, GAUSS-2 uzyskane dla specyficznych subpopulacji pacjentów zgodnych z wnioskowanymi wskazaniami, 2 raporty dot. bezpieczeństwa (*Semi-annual Safety Update Report* oraz DSUR), a także analizę skuteczności ewolokumabu w zależności od populacji, charakterystyki pacjentów i stosowania statyn;
- badania OSLER-1 i OSLER-2, które były otwartymi badaniami klinicznymi z randomizacją obejmującymi chorych, którzy ukończyli badania II i III fazy dla ewolokumabu. Celem badań OSLER była długofalowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii EVO w skojarzeniu z terapią standardową (SOC) vs terapia standardowa. Autorzy badań OSLER podkreślili, że badania były głównie nastawione na ocenę profilu bezpieczeństwa.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, w których oceniano skuteczność terapii ewolokumabem w skojarzeniu ze statynami (dla dwóch pierwszych wskazań) w porównaniu z kontynuacją terapii statynami, EZE lub skuteczność EZE + statyny vs statyny + PLC.

Tabela 13 Charakterystyka badań uwzględnionych w AKL wnioskodawcy

Badanie (publikacja główna)	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Hipercholesterolemia – populacja mieszana			
<p>OSLER-1, OSLER-2 (Sabatine 2015)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<p>- wieloośrodkowe: OSLER-1: 190 ośrodków, które uczestniczyły w min. 1 z 5 badań II fazy dla EVO; OSLER-2: 305 ośrodków, które uczestniczyły w min. 1 z 7 badań III fazy dla EVO;</p> <p>- liczba ramion: 2,</p> <p>- typ badań: otwarte, kontrolowane fazy przedłużone badań II (OSLER-1) i III (OSLER-2) fazy dla EVO;</p> <p>- randomizacja: tak, 2:1, randomizacja centralna przy użyciu IVRS (ang. <i>interactive voice-response system</i>) lub IWRS (ang. <i>interactive Web-response system</i>), ze stratyfikacją ze względu na interwencję przyjmowaną w badaniu macierzystym (OSLER-1) lub ze względu na badanie główne oraz częstość przyjmowania interwencji w badaniu głównym (OSLER-2), randomizację zastosowano jedynie przez 56 tyg. OSLER-1 i 48 tyg. OSLER-2, dalsza część badania przebiegała bez randomizacji,</p> <p>- zaślepienie: brak,</p> <p>- okres obserwacji: 52 tyg. (OSLER-1) lub 48 tyg. (OSLER-2) fazy randomizowane + fazy bez randomizacji (od października 2011 r.) – mediana leczenia: 11,1 mies.,</p> <p>- typ hipotezy: <i>superiority</i> EVO vs PLC*,</p> <p>- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem ogólnej przyczyny,</p> <p>- interwencja:</p> <p>OSLER-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EVO 420 mg 1x mies. + SOC (terapia standardowa), • SOC (terapia standardowa); <p>OSLER-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EVO 140 mg Q2W + terapia standardowa, • EVO 420 mg 1x mies. + terapia standardowa, • terapia standardowa (ozn. PLC); <p>Pacjenci mogli zdecydować, którą dawkę leku i jak często chcą przyjmować.</p>	<p><u>Ogólna charakterystyka pacjentów włączanych z poszczególnych badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OSLER-1: <ul style="list-style-type: none"> - MENDEL-1 – LDL-C \geq 100 mg/dl oraz $<$ 190 mg/dl, brak wspomagającej terapii hipolipemizującej, - LAPLACE-(TIMI)-1 - LDL-C \geq 85 mg/dl podczas terapii statynami w skojarzeniu lub nie z EZE, - GAUSS-1 – nietolerancja statyn, LDL-C \geq 100 mg/dl, - RUTHERFORD-1 – HeFH, LDL-C \geq 100 mg/dl podczas terapii statynami w skojarzeniu lub nie z EZE, - YUKAWA-1 – pacjenci z wysokim ryzykiem w Japonii, LDL-C \geq 116 mg/dl podczas terapii statynami; • OSLER-2: <ul style="list-style-type: none"> - MENDEL-2 – LDL-C \geq 100 mg/dl oraz $<$ 190 mg/dl, brak wspomagającej terapii hipolipemizującej, - LAPLACE-2 – LDL-C \geq 80 mg/dl podczas intensywnej terapii statynami, LDL-C \geq 100 mg/dl podczas nieintensywnej terapii statynami, LDL-C \geq 150 mg/dl przy braku terapii statynami, leczenie statynami o umiarkowanej lub wysokiej aktywności w skojarzeniu lub nie z EZE, - GAUSS-2 – nietolerancja statyn, LDL-C \geq 100 mg/dl oraz $<$ 190 mg/dl, - RUTHERFORD-2 – HeFH, LDL-C \geq 100 mg/dl podczas terapii statynami w skojarzeniu lub nie z EZE, - DESCARTES – LDL-C \geq 75 mg/dl podczas terapii statynami w skojarzeniu lub nie z EZE, - THOMAS-1 – LDL-C \geq 85 mg/dl podczas terapii statynami, - THOMAS-2 – LDL-C \geq 85 mg/dl podczas terapii statynami; <p><u>Liczba pacjentów:</u> 4 465 pacjentów poddanych randomizacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EVO + SOC: 2 976 - SOC: 1 489 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - częstość występowania zdarzeń niepożądanych; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - procentowa zmiana st. LDL-C, - częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;

Badanie (publikacja główna)	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
HeFH pomimo leczenia statynami			
<p>RUTHERFORD-1 (Raai 2012)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc.</p>	<p>- wieloośrodkowe: 24 ośrodki w Ameryce Płn., Europie Zach., Hong Kongu, Singapurze oraz Afryce Pd.,</p> <p>- liczba ramion: 3,</p> <p>- typ badania: RCT, faza II,</p> <p>- randomizacja: tak, 1:1:1, randomizacja przy użyciu IVRS ze stratyfikacją ze względu na st. LDL-C (< lub > 3,4 mmol/L) oraz przyjmowanie EZE lub nie,</p> <p>- zaślepienie: tak, podwójne, PLC podawane taką samą drogą co interwencja; zarówno pacjenci jak i oceniający byli poddani zaślepieniu w stosunku do wyników badań laboratoryjnych;</p> <p>- okres obserwacji: 12 tyg.,</p> <p>- typ hipotezy: <i>superiority</i> EVO vs PLC*,</p> <p>- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny;</p> <p>- interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EVO 420 mg Q4W, • PLC Q4W, • EVO 350 mg Q4W – interwencja niepodlegająca ocenie w ramach niniejszej AWA; <p>Pacjenci przyjmowali również statyny w skojarzeniu lub bez EZE.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek: 18-75 lat, - HeFH zdiagnozowana zgodnie z kryteriami Simon-Broome, - LDL-C ≥ 100 mg/dl i triglicerydy ≤ 400 mg/dl pomimo przyjmowania statyn w stabilnej dawce i innego leku obniżającego stężenie lipidów (EZE, leki wiążące kwasy żółciowe, stanole lub zatwierdzona i wprowadzona do obrotu niacyna) przez min. 4 tyg. przed włączeniem do badania; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - HoFH, - afereza LDL-C lub plazmafereza w ciągu 12 mies. przed randomizacją, - niewydolność serca klasy III lub IV zgodnie ze skalą NYHA lub frakcja wyrzutowa lewej komory <30%, - jakiegokolwiek ostre lub niestabilne zdarzenie sercowe z planowaną interwencją w ciągu 3 mies. od randomizacji, - cukrzyca typu 1 lub nowo zdiagnozowana lub nieodpowiednio kontrolowana cukrzyca typu 2, - ciśnienie skurczowe >160 mm Hg lub rozkurczowe >100 mmHg, - poziom hormonu tyreotropowego <1x DGN lub >1,5x GGN - współczynnik przesączania kłębuszkowego <30 ml/min/1,73 m² - trwała aktywność aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferazy alaninowej > 2x GGN lub kinazy kreatynowej >3x GGN; <p><u>Liczba pacjentów:</u> 168 pacjentów poddanych randomizacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EVO 420 mg Q4W: 56 - PLC: 56 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - procentowa zmiana st. LDL-C w stosunku do <i>baseline</i>, oceniona w 12 tyg.; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - całkowita zmiana st. LDL-C, - procentowa zmiana st. następujących parametrów: nie-HDL-C, ApoB, stosunek cholesterolu całkowitego do HDL-C, stosunek ApoB do ApoA1, - ocena bezpieczeństwa;
<p>RUTHERFORD-2 (Raai 2015)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc.</p>	<p>- wieloośrodkowe: 39 ośrodków w 13 krajach,</p> <p>- liczba ramion: 4,</p> <p>- typ badania: RCT, faza III,</p> <p>- randomizacja: tak, 2:2:1:1, randomizacja komputerowa ze stratyfikacją ze względu na st. LDL-C (< lub > 4,1 mmol/L), przyjmowanie lub nie EZE, wykonana przy zastosowaniu IVRS,</p> <p>- zaślepienie: tak, podwójne, PLC odpowiadające wyglądem leczeniu aktywnemu; nie objęto maskowaniem różnic w częstotliwości przyjmowania interwencji/PLC,</p> <p>- okres obserwacji: 12 tyg.,</p> <p>- typ hipotezy: <i>superiority</i> EVO vs PLC*,</p> <p>- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek: 18-80 lat, - diagnoza kliniczna HeFH, zgodnie z kryteriami Simon-Broome, - przyjmowanie stabilnej dawki statyn opcjonalnie w połączeniu z innymi lekami modyfikującymi stężenie lipidów we krwi (tj. EZE, żywicami, stanolami lub niacyną, z wyłączeniem fibratów) przez min. 4 tyg. przed datą włączenia do badania, <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - HoFH, - afereza LDL-C lub plazmafereza w ciągu ostatnich 4 mies.; <p><u>Liczba pacjentów:</u> 331 pacjentów poddanych randomizacji; 329 włączonych do analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EVO 140 mg Q2W: 110 - EVO 420 mg 1x mies.: 110 - PLC Q2W: 54 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana procentowa st. LDL-C w stosunku do <i>baseline</i> uzyskana w 12 tyg., - średnia zmiana procentowa st. LDL-C uzyskana w 10 i 12 tyg.; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - całkowita zmiana st. LDL-C, - odsetek pacjentów osiągających LDL-C <1,8 mmol/l, - procentowa śr. zmiana st. innych lipidów, apolipoprotein, wysoko czułego białka C-reaktywnego i niezwiązanego PCSK9, - analiza bezpieczeństwa;

Badanie (publikacja główna)	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	- interwencja: • EVO 140 mg Q2W, • EVO 420 mg 1x mies., • PLC Q2W, • PLC 1x mies.; Pacjenci przyjmowali również statyny w skojarzeniu lub bez EZE.	- PLC 1x mies.: 55	
EZE + statyny vs PLC+ statyny			
ENHANCE <i>(Kastelein 2008)</i> <u>Źródło finansowania:</u> Merck, Schering-Plough	- wieloośrodkowe: 18 ośrodków w USA, Kanadzie, Afryce Pd., Hiszpanii, Danii, Szwecji, Norwegii, Holandii, - liczba ramion: 2, - typ badania: RCT, - randomizacja: tak, 1:1, centralna, przeprowadzona z zastosowaniem kodów generowanych komputerowo, ze stratyfikacją ze względu na ośrodek, - zaślepienie: tak, podwójne w fazie głównej, brak opisu metody zaślepienia, - okres obserwacji: 6 tyg. okres <i>wash-out</i> + 24 mies. faza główna, - typ hipotezy: <i>superiority</i> SYM + EZE vs SYM + PLC*, - utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem ogólnej przyczyny, - interwencja: • SYM 80 mg + EZE 10 mg, • SYM 80 mg + PLC,	<u>Kryteria włączenia:</u> - chorzy w wieku 30-75 lat z FH rozpoznaną na podstawie genotypowania lub kryteriów WHO (niezależnie od wcześniejszego leczenia obniżającego poziom lipidów), - st. LDL-C u chorych nieleczonych ≥ 210 mg/dl, - st. LDL-C ≥ 210 mg/dl u chorych leczonych, po 6-tyg. okresie wstępnym, podczas którego chorzy nie otrzymywali żadnych leków obniżających poziom lipidów; <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stenozą wysokiego stopnia lub niedrożność tętnic szyjnych, - przebyta endarterektomia lub stentowanie tętnic szyjnych, - HoFH, - zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA, - zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, zdarzenia sercowo-naczyniowe w ostatnim czasie; <u>Liczba pacjentów:</u> 720 pacjentów poddanych randomizacji, w tym 642 włączonych do populacji ITT: • SYM 80 mg + EZE 10 mg: 322 • SYM 80 mg + PLC: 320	<u>Pierwszorzędowy:</u> - zmiana śr. grubości kompleksu błony śródkowej i wew. tętnic szyjnych w stos. do <i>baseline</i> ; <u>Pozostałe (wybrane):</u> - odsetek pacjentów, u których wystąpiła regresja śr. grubości kompleksu błony śródkowej i wew. tętnic szyjnych od wartości początkowych w stos. do <i>baseline</i> , - odsetek pacjentów z nowymi płytkami $> 1,3$ mm, - zmiana śr. maks. grubości kompleksu błony śródkowej i wew. w stos. do <i>baseline</i> , - zmiana średniej grubości kompleksu błony śródkowej i wew. tętnicy szyjnej i tętnic udowych w stos. do <i>baseline</i> ;
Hipercholesterolemia pomimo leczenia statynami i po zdarzeniu sercowo-naczyniowym			
DESCARTES <i>(Blom 2014)</i> <u>Źródło finansowania:</u> Amgen	- wieloośrodkowe: 88 ośrodków w 9 krajach, - liczba ramion: 8, - typ badania: RCT, - randomizacja: tak (dla fazy zaślepionej – głównej), centralna, 2:1, randomizacja wykonana przy użyciu IVRS, ze stratyfikacją ze względu na terapię podstawową, - zaślepienie: tak, podwójne w fazie głównej, brak w fazie wstępnej, zastosowanie PLC odpowiadającego wyglądem leczeniu aktywnemu,	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek: 18-75 lat, - stężenie LDL-C na czczo ≥ 75 mg/dl - przed okresem wstępnym i po nim, - stężenie LDL-C na czczo < 100 mg/dl - u pacjentów z chorobą wieńcową lub ryzykiem jej odpowiadającym, - stężenie LDL-C na czczo < 130 mg/dl - u pozostałych pacjentów, - LUB w grupie ATO 80 mg QD + EZE 10 mg QD stężenie LDL-C na czczo ≥ 75 mg/dl po okresie wstępnym, - stężenie triglicerydów na czczo ≤ 400 mg/dl; <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> - niewydolność serca lub niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego,	<u>Pierwszorzędowy:</u> - zmiana procentowa st. LDL-C uzyskana w 52 tyg. <u>Pozostałe (wybrane):</u> - zmiana bezwzględna st. LDL-C w 52 tyg., - zmiana procentowa st. LDL-C uzyskana w 12 tyg., - odsetek pacjentów z LDL-C < 70 mg/dl w 52 tyg.,

Badanie (publikacja główna)	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- okres obserwacji: 4-12 tyg. faza wstępna + 52 tyg. faza główna,</p> <p>- typ hipotezy: <i>superiority</i> EVO vs PLC*,</p> <p>- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny,</p> <p>- interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • faza wstępna - 4-12 tyg.: - dieta, - dieta + ATO10 mg, - dieta + ATO 80 mg, - dieta + ATO 80 mg + EZO10 mg, • faza główna - 52 tyg.: terapia z fazy wstępnej ORAZ: - EVO 420 mg Q4W, - PLC; 	<p>- niedawno przebyty lub planowany zabieg rewaskularyzacji lub planowana operacja serca,</p> <p>- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy,</p> <p>- średnio ciężkie lub ciężkie zaburzenia czynności nerek,</p> <p>- czynna choroba wątroby lub zaburzenia jej czynności;</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 905 chorych poddanych randomizacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dieta + EVO 420 mg Q4W: 74 - dieta + 10 mg ATO + EVO 420 mg Q4W: 256 - dieta + 80 mg ATO + EVO 420 mg Q4W: 146 - dieta + 80 mg ATO + 10 mg EZO + EVO 420 mg Q4W: 126 - dieta + PLC: 38 - dieta + 10 mg ATO + PLC: 129 - dieta + 80 mg ATO + PLC: 73 - dieta + 80 mg ATO + 10 mg EZO + PLC: 63 	<p>- zmiana procentowa st.: cholesterolu całkowitego, HDL-C, nie-HDL-C, VLDL-C, ApoB, stosunku st. cholesterolu całkowitego do HDL-C, stosunku st. ApoB do Apo1, lipoproteiny (a), triglicerydów - uzyskane w 52 tyg.,</p> <p>- profil bezpieczeństwa;</p>
<p>LAPLACE-2 (Robinson 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<p>- wieloośrodkowe: 198 ośrodków w 17 krajach,</p> <p>- liczba ramion: 24,</p> <p>- typ badania: RCT, III faza,</p> <p>- randomizacja: tak, brak opisu met. randomizacji,</p> <p>- zaślepienie: tak, podwójne w fazie głównej, dostępny opis met. zaślepienia, PLC odpowiadające wyglądem leczeniu aktywnemu,</p> <p>- okres obserwacji: 4 tyg. faza wstępna + 12 tyg. faza główna,</p> <p>- typ hipotezy: <i>superiority</i> EVO vs PLC,</p> <p>- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny,</p> <p>- interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • faza wstępna - 4 tyg.: - ROZ 5 mg QD, - ROZ 40 mg QD, - ATO 10 mg QD, - ATO 80 mg QD, - SIM 40 mg QD, • faza główna – 12 tyg.: terapia z fazy wstępnej ORAZ: - dla pacjentów przyjmujących ROZ lub SYM: EVO 140 mg Q2W, PLC lub EVO 420 mg 1x 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-80 lat, - intensywna dawka statyn** + LCL-C na czczo ≥ 80 mg/dl LUB nieintensywna dawka statyn + LCL-C na czczo ≥ 100 mg/dl LUB brak leczenia statynami + LCL-C na czczo ≥ 150 mg/dl, - st. triglicerydów na czczo ≤ 400 mg/dl; <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - niewydolność serca (NYHA II, III lub IV) lub stwierdzona ostatnio frakcja wyrzutowa lewej komory serca $< 30\%$, - zawał serca / niestabilna dławica piersiowa, przezskórna interwencja wieńcowa, pomostowanie tętnic wieńcowych przeszczepu, udar, zakrzepica żył głębokich / zatorowość płucna w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania, - ciśnienie skurczowe > 160 mmHg i/lub rozkurczowe > 100 mm Hg, - cukrzyca typu I lub nowo zdiagnozowane lub źle kontrolowana cukrzyca typu II (HbA1c $\geq 8, 5\%$), - przyjmowanie: niacyny (> 200 mg/dzień), żywic wiążących kwasy żółciowe, drożdży czerwonego ryżu, kwasu omega-3 (> 1000 mg/dobę) i fibratów lub ich pochodnych w ciągu 6 tyg. przed włączeniem do badania, - przyjmowanie cyklosporyny, steroidów systemowych lub pochodnych witaminy A albo retinolu w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania, - przyjmowanie inhibitorów CETP w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania, - TSH poniżej dolnej granicy normy lub powyżej $1,5 \times$ GGN; <p><u>Liczba pacjentów:</u> 1899 chorych poddanych randomizacji na 1 z 24</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - średnia zmian procentowych stężenia LDL-C uzyskanych w 10 i 12 tyg. (EVO Q2W lub 1x mies. vs PLC), - zmiana procentowa st. LDL-C uzyskana w 12 tyg.; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - średnia zmiany bezwzględnej st. LDL-C uzyskana w 12 tyg., (EVO vs PLC lub EZE), - średnia zmian st. innych parametrów lipidowych (nie-HDL-C, ApoB, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, Lp(a), TG, HDL-C i VLDL-C) w 12 tyg. (EVO vs PLC lub EZE), - odsetek pacjentów z LDL-C < 70 mg/dl, - analiza bezpieczeństwa;

Badanie (publikacja główna)	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>mies.,</p> <ul style="list-style-type: none"> - dla pacjentów przyjmujących ATO: EVO 140 mg Q2W + PLC p.o., EVO 420 mg 1x mies. + PLC p.o., EZE 10 mg/dzien. p.o. + PLC Q2W lub 1x mies.; 	<p>schematów leczenia, z czego 1896 włączonych do analizy; dokładne liczebności grup pacjentów przedstawiono w AKL Wnioskodawcy na str. 77 - 78;</p>	
<p>LAPLACE(TIMI)-1</p> <p>(Desai 2013)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe: 78 ośrodków w 5 krajach, - liczba ramion: 8, - typ badania: RCT II fazy, - randomizacja: tak, przy zastosowaniu IVRS i list generowanych komputerowo, - zaślepienie: tak, podwójne, PLC odpowiadające wyglądowi leczeniu aktywnemu, - okres obserwacji: 12 tyg., - typ hipotezy: <i>superiority</i> EVO vs PLC*, - utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o braku utraty pacjentów z badania; - interwencja: <ul style="list-style-type: none"> • PLA Q2W, • EVO 70 mg Q2W, • EVO 105 mg Q2W, • EVO 140 mg Q2W, • PLA Q4W, • EVO 280 mg Q4W, • EVO 350 mg Q4W, • EVO 420 mg Q4W; <p>Wszyscy pacjenci przyjmowali terapię statynami w skojarzeniu z EZE lub bez.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 18-80 lat, - historia hipercholesterolemii, - stężenie LDL-C na czczo ≥ 85 mg/dl pomimo przyjmowania stabilnej dawki statyny (z lub bez EZE) przez co najmniej 4 tyg., - st. TG na czczo ≤ 400 mg/dl; <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - niewydolność serca (NYHA II, III lub IV) lub stwierdzona ostatnio frakcja wyrzutowa lewej komory serca $< 30\%$, - poważna arytmia serca (częstoskurcz komorowy, migotanie przedsionków z kursu szybkiego komór, częstoskurcz nadkomorowy) w przebiegu 3 mies. niedostatecznie kontrolowana terapeutycznie, - zawał serca / niestabilna dławica piersiowa, przezskórna interwencja wieńcowa, pomostowanie tętnic wieńcowych przeszczepu, udar, zakrzepica żył głębokich / zatorowość płucna w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania, - planowana operacja lub przezskórna interwencja wieńcowa, - ciśnienie skurczowe > 160 mmHg i/lub rozkurczowe > 100 mm Hg, - cukrzyca typu I lub nowo zdiagnozowana lub źle kontrolowana cukrzyca typu II (HbA1c $\geq 8, 5\%$), - aktualnie prowadzona terapia przeciwzakrzepowa (leki przeciwplatekcyjne, tj. aspiryna i kłopidogrel są dozwolone), - przyjmowanie niacyny (> 200 mg/dzień), drożdży czerwonego ryżu, kwasu omega-3 (> 1000 mg/dobę) i f bratów w ciągu 6 tyg. przed włączeniem do badania, - przyjmowanie cyklosporyny ogólnoustrojowej, steroidów systemowych lub izotretynoiny w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania, - przebyte w ciągu 3 mies. zakażenia, zaburzenia czynności przewodu pokarmowego lub hormonalnego, zaburzenia metaboliczne lub hematologiczne, - przebyty w ciągu ostatnich 5 lat nowotwór, - kobiety w okresie rozrodczym nie korzystające ze skutecznej metody antykoncepcji oraz kobiety w ciąży/karmiące; <p><u>Liczba pacjentów:</u> 631 pacjentów poddanych randomizacji i przypisanych do 1 z 8 schematów leczenia, 629 włączonych do analizy ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EVO 140 mg Q2W: 73 • PLA Q2W: 74 • EVO 420 mg Q4W: 77 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana stężenia LDL-C w 12 tyg. w odniesieniu do <i>baseline</i>, <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - całkowita zmiana LDL-C w 12 tyg. w stos. do <i>baseline</i>, - zmiana w st. ApoB, nie-HDL-C w 12 tyg. w stos. do <i>baseline</i>, - procentowa zmiana współczynnika TC/HDL-C oraz ApoB/ApoA1 w 12 tyg. w stos. do <i>baseline</i>,

Badanie (publikacja główna)	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • PLA Q4W: 76 Pozostali pacjenci przyjmowali interwencje niepodlegające ocenie w ramach niniejszej AWA.	
Hipercholesterolemia przy nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym			
<p>GAUSS-1 (Sullivan 2012)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe: 33 ośrodki w Ameryce Płn., Australii i Europie, - liczba ramion: 5, - typ badania: RCT, II faza, - randomizacja: tak, 1:1:1:1:1, randomizacja wykonana przy zastosowaniu IVRS, ze stratyfikacją ze względu na st. LDL-C oraz przyjmowanie statyn lub nie, - zaślepienie: jedynie w stosunku do EVO i PLC, brak zaślepienia w stosunku do EZE, - okres obserwacji: 12 tyg., - typ hipotezy: <i>superiority</i> EVO vs PLC*, b.d. dot. porównania vs EZE, - utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny, - interwencja: <ul style="list-style-type: none"> • EVO 280 mg Q4W, • EVO 350 mg Q4W, • EVO 420 mg Q4W, • EVO 420 mg Q4W + EZE 10 mg p.o. QD, • PLC Q4W + EZE 10 mg p.o. QD, Pacjenci mogli przyjmować następujące substancje w stabilnych dawkach (≥4 tyg. przed włączeniem do badania): statyny ≤ maks. tyg. dawek, żywice wiążące kwasy żółciowe, stanole/sterole.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek: 18-75 lat, - hipercholesterolemia (LDL-C ≥100 mg/dl – pacjenci z chorobą wieńcową lub jej odpowiednim ryzykiem sercowo-naczyniowym; LDL-C ≥ 130 mg/dl – pacjenci bez choroby wieńcowej i z co najmniej 2 czynnikami ryzyka; LDL-C ≥160 mg/dl – pacjenci bez choroby wieńcowej i z 0 lub 1 czynnikiem ryzyka), - nietolerancja statyn#, - st. triglicerydów ≤400 mg/dl; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - niewydolność serca (NYHA II, III lub IV) lub stwierdzona ostatnio frakcja wyrzutowa lewej komory serca <30%, - niekontrolowane poważne zaburzenia rytmu serca lub nadciśnienie tętnicze, - poważne zdarzenie sercowo, naczyniowo-mózgowe, płucne lub żylnie w ciągu 3 mies. przed randomizacją, - cukrzyca typu I lub nowo zdiagnozowane lub źle kontrolowana cukrzyca typu II, - choroby tarczycy, - dysfunkcja nerek zdefiniowana jako szybkość przesączania kłębuszkowego mniejsza niż 30 ml/min/1,73 m², - aminotransferaza alaninowa lub aminotransferaza asparaginianowa >2x GGN, - poziom kinazy keratynowej powyżej trójkrotności górnej granicy normy - stosowanie kortykosteroidów systemowych lub cyklosporyny w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania, - stosowanie EZE w ciągu 4 tyg. przed włączeniem do badania; <p><u>Liczba pacjentów:</u> 160 pacjentów poddanych randomizacji, w tym 157 chorych włączonych do analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EVO 280 mg Q4W: 32 • EVO 350 mg Q4W: 32 • EVO 420 mg Q4W: 32 • EVO 420 mg Q4W + EZE 10 mg p.o. QD: 31 • PLC Q4W + EZE 10 mg p.o. QD: 33 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 12 tygodniu; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana bezwzględna st. LDL-C w 12 tyg., - zmiana procentowa st. nie-HDL-C, ApoB, stosunku st. cholesterolu całkowitego do HDL-C, stosunku st. ApoB do Apo1 - w 12 tygodniu, - profil bezpieczeństwa;
<p>GAUSS-2 (Cho 2014)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe: 50 ośrodków w Ameryce Płn., Europie, Azji, Afryce i Australii, - liczba ramion: 4, 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-80 lat, - brak przyjmowania statyn lub przyjmowanie ich niewielkiej dawki 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana procentowa st. LDL-C uzyskana w 12 tyg.,

Badanie (publikacja główna)	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<p>- typ badania: RCT, III faza, - randomizacja: tak, 2:2:1:1, ze stratyfikacją ze względu na st. LDL-C oraz przyjmowanie statyn lub nie, - zaślepienie: tak, podwójne, PLC odpowiadające wyglądem leczeniu aktywnemu (zarówno przyjmowane s.c. jak i p.o.), - okres obserwacji: 12 tyg. (ostatnie dane zebrane telefonicznie w 14 tyg.), - typ hipotezy: <i>superiority</i> EVO vs EZO, - utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem ogólnej przyczyny, - interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EVO 140 mg Q2W+ PLC p.o. QD, • EVO 420 mg 1x mies. + PLC p.o. QD, • PLC Q2W + EZE 10 mg p.o. QD, • PLC 1x mies. + EZE 10 mg p.o. QD; <p>Pacjenci mogli przyjmować substancje wpływające na st. lipidów (np. preparaty zawierające babkę płesznik lub stanole roślinne) jedynie w przypadku stosowania w stabilnych dawkach ≥ 4 tyg. przed włączeniem do badania.</p>	<p>(tygodniowo: ≤ 70mg ATO, ≤ 140mg SYM, prawastatyny, albo lowastatyny ≤ 35 mg rozuwastatyny lub ≤ 280mg fluwastatyny),</p> <p>- stężenie LDL-C < 100 mg/dl (pacjenci z chorobą wieńcową lub jej odpowiednikiem) lub < 130 mg/dl (pacjenci bez choroby wieńcowej, lecz z ≥ 2 czynnikami ryzyka) lub < 160 mg/dl (pacjenci bez choroby wieńcowej i z 1 czynnikiem ryzyka) lub < 190 mg/dl (pacjenci bez choroby wieńcowej i czynników ryzyka);</p> <p>- nietolerancja statyn[^],</p> <p>- stabilne dawki leków hipolipemizujących, tj. statyny, żywice wiążące kwas żółciowy lub stanole przez ≥ 4 tyg. przed badaniem poziomu LDL-C,</p> <p>- brak leczenia EZE przez ≥ 4 tyg. przed pomiarem poziomu LDL-C,</p> <p>- st. triglicerydów ≤ 400 mg/dl;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - niewydolność serca (NYHA II, III lub IV) lub stwierdzona ostatnio frakcja wyrzutowa lewej komory serca $< 30\%$, - poważna arytmia serca w przeciągu 3 mies., - zawał serca / niestabilna dławica piersiowa, przezskórna interwencja wieńcowa, pomostowanie tętnic wieńcowych przeszczepu, udar, zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania - planowana operacja lub przezskórna interwencja wieńcowa, - ciśnienie skurczowe > 160 mmHg i/lub rozkurczowe > 100 mm Hg, - cukrzyca typu I lub nowo zdiagnozowane lub źle kontrolowana cukrzyca typu II (HbA1c $\geq 8, 5\%$), - aktualnie prowadzona terapia przeciwzakrzepowa (leki przeciwplatekcyjne, tj. aspiryna i kłopidogrel są dozwolone); <p><u>Liczba pacjentów:</u> 307 pacjentów poddanych randomizacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EVO 140 mg Q2W+ PLC p.o. QD: 103 • EVO 420 mg 1x mies. + PLC p.o. QD: 102 • PLC Q2W + EZE 10 mg p.o. QD: 51 • PLC 1x mies. + EZE 10 mg p.o. QD: 51 	<p>- średnia zmian procentowych st. LDL-C uzyskanych w 10 i 12 tyg.;</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> w 12 tyg. i średnia z tyg. 10 i 12:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana bezwzględna st. LDL-C, - odsetek pacjentów z LDL-C < 70 mg/dl, - zmiana procentowa stężenia nie-HDL-C, lipoproteiny (a), VLDL-C, triglicerydów, HDL-C, - zmiana procentowa st. ApoB, - profil bezpieczeństwa;

* zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy autorzy badań nie podają typu hipotez, względem których były one zaprojektowane; jednakże, ze względu na komparator (PLC), domyślnie można przyjąć hipotezę *superiority*;

** intensywna dawka statyn zdefiniowana jako: SYM 80 mg/dzień, ATO ≥ 40 mg/dzień, ROZ ≥ 20 mg/dzień lub jakkolwiek statyna w skojarzeniu z EZE;

nietolerancja statyn definiowana jako: niezdolność do tolerowania przynajmniej 1 statyny w jakiegokolwiek dawce lub zwiększonych dawkach statyn, czyli powyżej tyg. dawek maksymalnych określonych jako: ROZ 35 mg, ATO 70 mg, SYM 140 mg, prawastatyny 140 mg, lowastatyny 140 mg lub fluwastatyny 280 mg z powodu silnych bólów mięśniowych (ból, bolesność, osłabienie lub skurcze) lub miopatii (ból mięśni i podwyższona kinaza kreatynowa) w powiązaniu z ustaniem dolegliwości po odstawieniu statyny;

[^] nietolerancja statyn definiowana jako nietolerancja przynajmniej 2 statyn ORAZ nietolerancja zwiększenia dawki statyny $>$ dawki maksymalnej z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z mięśniami, które zmniejszyły się lub ustąpiły po odstawieniu lub zmniejszeniu dawki statyn;

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2 oraz 6.4.2 AKL wnioskodawcy. Badania włączone dodatkowo do analizy bezpieczeństwa wnioskowanej technologii opisano natomiast w rozdz. 6.1 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wszystkie badania włączone do AKL Wnioskodawcy, dotyczące oceny skuteczności ewolokumabu lub ezetymibu były badaniami RCT. Ocena w skali Jadad wykonana przez wnioskodawcę pokazała, że w większości są to badania wysokiej jakości (5/5 pkt). Jedynie w przypadku badań ENHANCE (4 pkt) oraz GAUSS-1 (3 pkt) obniżono ocenę ze względu na odpowiednio: brak opisu met. zaślepienia oraz brak zaślepienia w ramieniu EZE. Zdaniem analityków Agencji obniżenie oceny dla dwóch powyższych badań jest zasadne. Ponadto analitycy Agencji nie odnaleźli informacji dot. met. randomizacji w badaniu LAPLACE-2, co w efekcie skutkuje obniżeniem oceny jakości badania LAPLACE-2 w skali Jadad o 1 pkt. Ocena jakości pozostałych badań jest spójna z oceną wnioskodawcy. Ww. badania zostały zaprojektowane w oparciu o hipotezę *superiority* SYM + EZE vs SYM + PLC (ENHANCE), EVO vs EZE (GAUSS-2) lub EVO vs PLC (pozostałe badania). W większości badań, analizy skuteczności i bezpieczeństwa wykonane zostały w populacjach ITT (ang. *intention-to-treat*), określonej jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. Jedynie w przypadku badań RUTHERFORD analizy wykonywano w populacji FAS (ang. *full analysis set*), definiując ją jako wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Badania OSLER-1 oraz OSLER-2 były otwartymi, kontrolowanymi fazami przedłużonymi przeprowadzonych badań II (OSLER-1) i III (OSLER-2) fazy dla ewolokumabu. Dostępne wyniki badań obejmują okres obserwacji zarówno z 1 jak i 2 roku. Jakość powyższych badań jest stosunkowo niska. Zbiorcza ocena dwóch faz tych badań (faza z randomizacją 48 lub 52 tyg. + faza bez randomizacji >1 rok) wynosi jedynie 1 pkt w skali Jadad, co związane jest z brakiem randomizacji w fazie II oraz zaślepienia w obu fazach. W przypadku oceny fazy I trwającej maksymalnie 52 tyg. ocena wynosi 3 pkt (brak zaślepienia).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (Rozdział 7 AKL: Ograniczenia):

- *Dodatkowym ograniczeniem w przypadku badania GAUSS-1 był brak zaślepienia w ramieniu ezetymibu, który występował również w innym badaniu drugiej fazy – MENDEL-1 włączonym dodatkowo do analizy bezpieczeństwa;*
- *Ograniczeniem w przypadku większości badań włączonych do analizy jest krótki czas ich trwania (przeważnie 12 tygodni), a w przypadku badań drugiej fazy niewielka liczebność prób.* [podkreślenie dodane przez analityka Agencji];

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- dwa z trzech wnioskowanych wskazań obejmują grupę pacjentów z hipercholesterolemią po zdarzeniach sercowo-naczyniowych (wskazania SP oraz SI+SP), podczas gdy kryteria wykluczenia z badań włączonych do analizy skuteczności w ww. wskazaniach obejmują m. in. choroby serca, zaburzenia serca lub zdarzenia sercowo-naczyniowe (badanie DESCARTES, LAPLACE-2, LAPLACE(TIMI)-1, GAUSS-1, GAUSS-2). Powyższe ograniczenie wpływa na wiarygodność zewnętrznych uzyskanych wyników. Szerszy komentarz znajduje się w rozdziale 4.3 Komentarz Agencji niniejszej AWA;
- uczestnicy badań OSLER mogli być do nich włączeni jedynie w przypadku, gdy w badaniu macierzystym (II lub III fazy) nie wystąpiły u nich zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. W związku z powyższym autorzy badań OSLER podają, że dane dot. profilu bezpieczeństwa zostały uzyskane dla kohorty pacjentów, którzy bezproblemowo przyjmowali iniekcje, a duży ich odsetek przyjmował EVO przez > 12 tyg. Powyższe może mieć znaczący wpływ na wyniki fazy przedłużonej w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych;

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (Rozdział 7 AKL: Ograniczenia):

- *brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących ewolokumab z ezetymibem w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną;*
- *zidentyfikowane różnice pomiędzy badaniami RUTHERFORD i ENHANCE uniemożliwiły przeprowadzenie ilościowego porównania pośredniego. (...) W związku z powyższym, przeprowadzono jedynie analizę jakościową, tj. zestawiono wyniki leczenia w obu grupach;*
- *Analizę kliniczną przeprowadzono w zasadniczej części w oparciu o opublikowane dane z randomizowanych badań klinicznych, które obejmowały populację szerszą niż wnioskowana. Z powodu braku badań w dedykowanych populacjach do analizy włączono badania w określonym wskazaniu bez*

ograniczeń dodatkowych, tj. bez ograniczania się do wyjściowego LDL-C ≥ 160 mg/dl (we wszystkich wskazaniach) i/lub występowania u pacjentów zdarzeń sercowo-naczyniowych (we wskazaniach: SP i SI + SP). Analizy w docelowej populacji chorych, tj. z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniach sercowo-naczyniowych (w przypadku hipercholesterolemii i nietolerancji statyn) przeprowadzono jedynie dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. zmiany poziomu LDL-C na podstawie danych nieopublikowanych. Z powodu niewielkiej liczebności subpopulacji, w których występowały oba precyzyjne określone czynniki, nie przeprowadzono analizy jakościowej. Należy podkreślić, że wyniki uzyskane w analizie pełnej populacji chorych są spójne z wynikami dla analizowanych subpopulacji, zgodnych z wnioskiem refundacyjnym;

- poziom stężenia LDL-C badano trzema różnymi metodami: obliczeniową (z formuły Friedewalda), metodą złożoną/refleksyjną (poziom LDL-C był obliczony albo uzyskany metodą ultrawierowania, jeśli obliczone stężenie LDL-C wynosiło < 40 mg/dl lub poziom triglicerydów wynosił > 400 mg/dl) lub przy pomocy ultrawierowania. Oznaczanie LDL-C poprzez ultrawierowanie surowicy jest metodą najdokładniejszą, ale bardzo rzadko stosowaną w praktyce klinicznej, dlatego preferowana jest analiza danych z zakresu zmiany poziomu LDL-C uzyskanego przy metody obliczeniowej. W przypadku braku takiej możliwości porównywano ze sobą wyniki uzyskane różnymi metodami. Wyniki uzyskane metodą obliczeniową, ultrawierowania i złożoną są spójne i bardzo do siebie zbliżone, zatem ich łączenie w metaanalizach i porównywanie nie stanowi dużego ograniczenia analizy;
- Nie opracowano (...) jednej ogólnie przyjętej definicji nietolerancji statyn. Według najnowszej odnalezionej definicji (stanowisko Międzynarodowego Forum Ekspertów Lipidowych z 2015 r.) nietolerancją statyn nazywa się nietolerancję co najmniej 2 statyn, w tym co najmniej 1 w najniższej średniej dawce i co najmniej 1 statyny niezależnie od dawki. (...) Nietolerancję statyn w badaniu GAUSS-1 zdefiniowano jako niezdolność do tolerowania 1 statyny w jakiegokolwiek dawce lub zwiększenia dawki statyny powyżej tygodniowych dawek maksymalnych: rozuwastatyna 35 mg, atorwastatyna 70 mg, symwastatyna 140 mg, prawastatyna 140 mg, lowastatyna 140 mg, lub fluwastatyna 280 mg z powodu silnych bólów mięśniowych (ból, bolesność, osłabienie lub skurcze) lub miopatii (ból mięśni i podwyższona kinaza kreatynowa) w powiązaniu z ustaniem dolegliwości po odstawieniu statyny. Definicja ta nie pokrywa się z definicją proponowaną przez Międzynarodowe Forum Ekspertów Lipidowych, co jest ograniczeniem analizy. Z charakterystyki populacji włączonych do badania GAUSS-1 wynika jednak, że u 75% pacjentów w ramionach analizowanych ramionach stwierdzono nietolerancję co najmniej 2 statyn. (...) Należy zaznaczyć, że wśród chorych z nietolerancją statyn włączonych do analizy, u większości stwierdzono nietolerancję co najmniej 3 statyn;
- W badaniach nie oceniano twardych punktów końcowych (m.in. częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych).
- w ocenie skuteczności ewolokumabu w SP na koniec badania metaanalizowano ze sobą wyniki 12-tygodniowych obserwacji (badania LAPLACE(TIMI)-1 i LAPLACE-2) z wynikami 52-tygodniowej obserwacji (badanie DESCARTES), jednak w związku z wspomnianym już stałym efektem ewolokumabu w zakresie redukcji LDL-C różnica w horyzoncie czasowym obserwacji nie powinna wpłynąć w istotny sposób na wyniki porównań;
- W głównej części analizy nie uwzględniono danych z badań randomizowanych OSLER-1 i OSLER-2 ze względu na odmienną grupę kontrolną (opieka standardowa zamiast placebo lub ezetymib). Po upływie okresu randomizowanego, tj. 56 tygodni w badaniu OSLER-1 i 48 tygodni w badaniu OSLER-2, pacjenci przyjmowali ewolokumab w otwartym i nierandomizowanym badaniu klinicznym;
- W analizie skuteczności w przypadku niektórych punktów końcowych występowała heterogeniczność pomiędzy badaniami;
- W ocenie bezpieczeństwa wyniki wszystkich badań metaanalizowano łącznie pomimo różnic między badaniami takich jak charakterystyka wyjściowa pacjentów, liczba, rodzaj i dawkowanie terapii towarzyszących, horyzont czasowy w porównaniu EVO vs PLA (...), liczebność poszczególnych ramion itp., przyjmując założenie o co najmniej identycznym kierunku efektu, który jest niezależny od wymienionych czynników. W badaniu LAPLACE porównywana EZE z EVO łącznie dla wszystkich podgrup, tj. niezależnie od stosowanej dawki statyn, które były różne w różnych grupach (w grupie EVO wszystkie dawki; w grupie EZO dawka atorwastatyny 10 mg i 80 mg);

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w ramach analizy wnioskodawcy nie przeprowadzono oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w populacji pacjentów z HoFH, która to populacja jest subpopulacją dla wskazania pierwszego (FH), w ramach niniejszej AWA uznaje się, że wnioskowane wskazanie obejmuje jedynie subpopulację pacjentów z HeFH;

- należy podkreślić, że brak jest badań, których celem była ocena klinicznych punktów końcowych dla wnioskowanych populacji. Szczegółowy komentarz analityka znajduje się w rozdziale 4.3 Komentarz Agencji;
- badania OSLER, na podstawie których wnioskowano o wpływie terapii EVO na kliniczne punkty końcowe, obejmowały populację niezgodną z wnioskowaną (zdecydowanie szerszą). Autorzy badania wskazują na dużą heterogeniczność chorych, podczas gdy we wniosku refundacyjnym populacje są bardzo precyzyjnie określone. Największe wątpliwości budzą grupy pacjentów, które różnią się znacząco od wnioskowanych tzn. chorzy z badań MENDEL (1 i 2), którzy nie przyjmowali żadnego wspomagającego leczenie hipolipemizującego w badaniu macierzystym i określani zostali przez autorów badań OSLER jako pacjenci niskiego ryzyka. Ponadto w tychże badaniach zastosowano ograniczenie maksymalnego stężenia LDL-C do < 190 mg/dl, co wskazuje na dodatkową różnicę względem wnioskowanych populacji, dla których przyjęto ograniczenie minimalnego stężenia LDL-C > 160 mg/dl. Analogiczne ograniczenie stanowiło kryterium włączenia do badania GAUSS-2, z tą różnicą, że wartość maksymalnego stężenia LDL-C była różna w zależności od obecności lub nie choroby wieńcowej i czynników ryzyka u pacjentów (kryterium wartości LDL-C od < 100 mg/dl do < 190 mg/dl);
- ze względu na istotną heterogeniczność metodologiczną badań ENHANCE oraz RUTHERFORD podkreśloną przez wnioskodawcę w AKL, oraz wynikającego z niej przedstawienia w AKL jedynie prostego zestawienia wyników powyższych dwóch badań, w ramach AWA nie zaprezentowano tegoż porównania EVO vs EZE w populacji pacjentów z HeFH. Należy tu zauważyć, iż w tejże populacji EZE stanowił jedynie komparator dodatkowy, co dodatkowo, przy braku badań umożliwiających co najmniej wykonanie porównania pośredniego, uzasadnia zasadność nie przedstawiania wyników dla tego porównania w AWA ;
- dla analizy wyników uzyskanych w badaniach z najdłuższymi horyzontami czasowymi dla punktu końcowego *zgony*, który stanowi kliniczny punkt końcowy, wnioskodawca przeprowadził metaanalizę przy zastosowaniu modelu z efektami stałymi (ze względu na wartość parametru $I^2 < 50\%$), jednakże ze względu na fakt, iż metaanalizowane badania różnią się znacząco okresem obserwacji, a także charakterystyką populacji (m. in. badania RUTHERFORD, w przeciwieństwie do pozostałych badań, obejmowały pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, ponadto kryteria włączenia w poszczególnych badaniach odnoszące się do wartości LDL-C – różniły się), zalecanym modelem byłby model z efektami zmiennymi. We właściwej części AWA zaprezentowano wynik uzyskany przez analityków Agencji przy zastosowaniu *random effect model*, jednakże powyższe nie miało wpływu na wnioskowanie;
- brak jest badań analizujących skuteczność wnioskowanej technologii w populacji pacjentów, odpowiadającej szczegółowo wnioskowanym wskazaniom. Badania włączone do niniejszej AWA obejmowały populację szerszą niż wnioskowana, co podkreślone zostało również w ograniczeniach wskazanych przez wnioskodawcę;
- w badaniach OSLER analiza dla punktu końcowego MACE, który był złożonym punktem końcowym była analizą *post-hoc*. W metodyce badań OSLER nie zamieszczono informacji dot. tego, czy analiza ta była zaplanowana wcześniej (*pre-planned*). Autorzy podają jedynie, że MACE jest złożonym punktem końcowym, który obejmuje wcześniej określone zdarzenia sercowo-naczyniowe;
- w swojej analizie wnioskodawca wykorzystywał m. in. dane nieopublikowane co obniża ich jakość, ze względu na brak możliwości ich pełnej weryfikacji.

W przedłożonej analizie klinicznej wnioskodawca przeprowadził syntezę jakościową dla wszystkich badań włączonych do przeglądu systematycznego, a we właściwej części AKL zaprezentowano ich stabelaryzowane wyniki. Weryfikacja przeprowadzona przez analityków nie wykazała błędów w ekstrakcji danych. Dla punktów końcowych dot. oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa, dla których dostępne były wyniki z więcej niż jednego badania, przeprowadzono metaanalizy, w których wnioskodawca wykorzystywał z założenia model z efektami stałymi (ang. *fixed effect model*). W przypadku, gdy heterogeniczność wyników oceniana za pomocą statystyki I^2 , określono jako dużą ($90\% > I^2 > 50\%$), stosowano model z efektami losowymi (ang. *random effect model*). Nie analizowano powodów wystąpienia dużej heterogeniczności. Gdy parametr $I^2 > 90\%$, heterogeniczność uznawano za bardzo dużą, a wyniki analizowano w podgrupach (nie metaanalizowano). W ramach oceny heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań włączonych do przeglądu, wnioskodawca ograniczył się do zestawienia ocenianych punktów końcowych, kryteriów włączenia i wyłączenia oraz charakterystyki populacji, dla poszczególnych badań. Należy zauważyć, iż nie przeprowadzono szerokiej analizy przyczyn zaobserwowanej heterogeniczności badań i nie określono czy ewentualne różnice wpływają na wyniki metaanalizy. W celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii EVO vs EZE u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną przeprowadzono jedynie jakościowe zestawienie wyników z badania RUTHERFORD (EVO + STA ± EZE vs PLA + STA +/-EZE) oraz ENHANCE (EZE + STA vs STA), jednakże ze względu na niską jakość jego wyników nie zaprezentowano ich w ramach niniejszej AWA (dokładne wyniki przedstawione są w rozdziale 5.1.2 AKL wnioskodawcy).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy skuteczności EVO w porównaniu z dotychczasową terapią statynami lub/i ezetymibem (w zależności od wskazania). W przypadku wskazania pierwszego i drugiego (FP oraz SP) komparator stanowiła dotychczasowa terapia statynami lub ezetymib, natomiast dla trzeciego wskazania (SI + SP) technologią alternatywną był ezetymib. W badaniach OSLER terapię technologią wnioskowaną w skojarzeniu z opieką standardową (SOC, *standard of care*) porównywano z opieką standardową. W pierwszej kolejności zaprezentowano wyniki uzyskane dla klinicznych punktów końcowych (zdarzenia sercowo-naczyniowe, zgony), które zostały przedstawione jedynie w badaniach OSLER łącznie (bez podziału na wskazania), a następnie dla pozostałych punktów końcowych (w podziale na wskazania). W ramach niniejszej AWA nie przedstawiono wszystkich dostępnych wyników. Skupiono się bowiem na danych uzyskanych dla możliwie najdłuższych horyzontów czasowych. W przypadku dostępności wyników dot. st. LDL-C, które obliczano różnymi metodami, w pierwszej kolejności prezentowano wyniki uzyskane za pomocą ultrawirowania, następnie – za pomocą metody obliczeniowej. Wszystkie wyniki zweryfikowane zostały przez analityków Agencji. Wyniki w tabelach, które wskazywały na IS różnice pomiędzy grupami zapisano **pogrubioną czcionką**. Pozostałe wyniki dostępne są w AKL wnioskodawcy w *rozdziale 5*.

• **Kliniczne punkty końcowe – EVO vs SOC/STA**

EVO + SOC vs SOC – wyniki badań OSLER-1 i OSLER-2

Na podstawie wyników badań OSLER-1 oraz OSLER-2, które stanowiły kontynuację wszystkich badań II i III fazy przeprowadzonych dla ewolokumabu w różnych populacjach, określono wpływ wnioskowanej technologii na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Istotnie statystycznie wyniki, wskazujące na mniejszą częstość występowania danego punktu końcowego w grupie EVO + SOC vs SOC uzyskano dla: zdarzeń sercowo-naczyniowych (łącznie), MACE (ang. *major adverse cardiovascular events*; złożony punkt końcowy, który obejmował: zgon, rozległe zdarzenia wieńcowe oraz rozległe zdarzenia mózgowo-naczyniowe – analiza *post-hoc*), zdarzeń wieńcowych – rewaskularyzacji wieńcowej, zdarzeń mózgowo-naczyniowych (łącznie) oraz przemijających napadów niedokrwiennych. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

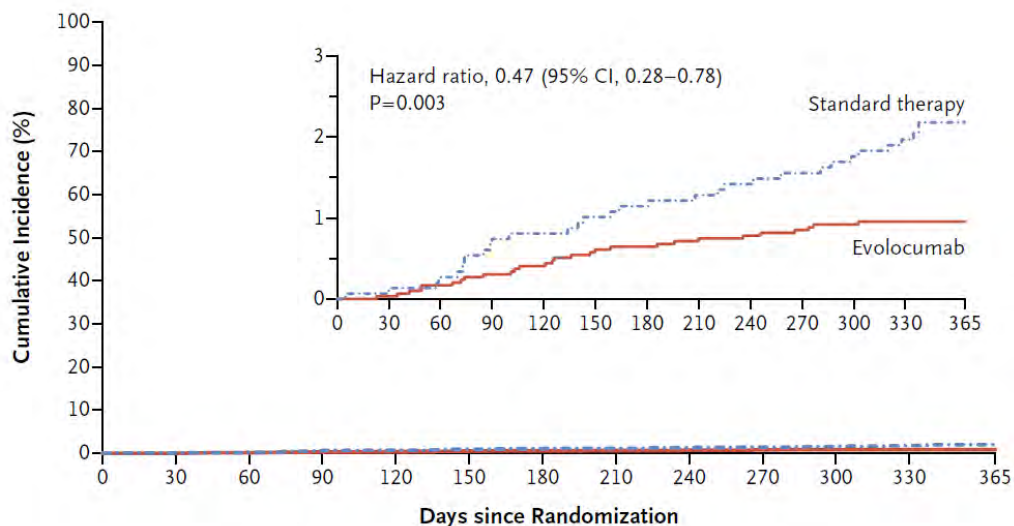
Tabela 14. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia sercowo naczyniowe – badania OSLER (52 tyg. obserwacji)

Punkt końcowy	n (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)
	EVO + SOC (N=2976)	SOC (N=1489)		
Zdarzenia sercowo-naczyniowe - łącznie	29 (0,95)	31 (2,18)	0,46 (0,28; 0,77)	0,47 (0,28; 0,77)
MACE*	28 (0,95)	30 (2,11)	0,46 (0,27; 0,78)	0,47 (0,28; 0,78)
Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji	1 (0,03)	1 (0,07)	0,50 (0,03; 8,00)	0,50 (0,03; 7,99)
Zgony				
Zgony - łącznie	4 (0,14)	6 (0,41)	0,33 (0,09; 1,18)	0,33 (0,09; 1,18)
Zgony z przyczyny sercowo-naczyniowej lub nieznaney	4 (0,1)	3 (0,2)	0,67 (0,15; 2,98)	0,67 (0,15; 2,98)
Zgony z przyczyny innej niż sercowo-naczyniowa	0 (0,0)	3 (0,2)	0,07 (0,00; 1,38)	0,07 (0,00; 1,38)
Zdarzenia wieńcowe				
Zdarzenia wieńcowe - łącznie	22 (0,75)	18 (1,30)	0,61 (0,33; 1,14)	0,61 (0,33; 1,14)
Zawał mięśnia sercowego	9 (0,3)	5 (0,3)	0,90 (0,30; 2,69)	0,90 (0,30; 2,68)
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	3 (0,1)	3 (0,2)	0,50 (0,10; 2,48)	0,50 (0,10; 2,48)
Rewaskularyzacja wieńcowa	15 (0,5)	17 (1,1)	0,44 (0,22; 0,88)	0,44 (0,22; 0,88)
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe				
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe - łącznie	4 (0,14)	7 (0,47)	0,28 (0,08; 0,97)	0,29 (0,08; 0,98)
Udar	3 (0,1)	2 (0,1)	0,75 (0,13; 4,49)	0,75 (0,13; 4,49)
Przemijający napad niedokrwienny	1 (0,0)	5 (0,3)	0,10 (0,01; 0,85)	0,10 (0,01; 0,86)

* MACE (ang. *major adverse cardiovascular events*) – złożony punkt końcowy (analiza *post hoc*): zgon, rozległe zdarzenia wieńcowe, rozległe zdarzenia mózgowo-naczyniowe; w metodyce do badań OSLER nie podano, czy analiza *post-hoc* była wcześniej planowana (*pre-planned*);

Poniżej zamieszczono wykres przedstawiający skumulowane prawdopodobieństwo występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w badaniach OSLER. Zdarzenia sercowo-naczyniowe obejmowały: śmierć, zawał mięśnia sercowego, niestabilną dławicę piersiową wymagającą hospitalizacji, rewaskularyzację wieńcową, udar, przemijający atak niedokrwienny oraz hospitalizację z powodu niewydolności serca. Analizę wykonano przy zastosowaniu met. Kaplana- Meiera. Wykres wewnętrzny stanowi powiększenie prezentowanych danych.

Wykres 1. Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w badaniach OSLER



No. at Risk

	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	365
Standard therapy	1489	1486	1481	1473	1467	1463	1458	1454	1447	1438	1428	1361	407
Evolocumab	2976	2970	2962	2949	2938	2930	2920	2910	2901	2885	2871	2778	843

EVO vs STA - zgony

W poniższej tabeli zestawiono wyniki dla punktu końcowego *zgony*, uzyskane dla najdłuższych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach pierwotnych włączonych do analizy wnioskodawcy (52 tyg. – DESCARTES, 12 tyg. – pozostałe badania). W żadnym z analizowanych badań nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, jednakże odsetek zgonów był jednostkowo wyższy w grupie EVO (w metaanalizie), przy czym zarówno w metaanalizie, jak i w niektórych badaniach (w tym DESCARTES) liczebność grupy EVO była około dwukrotnie wyższa niż grupy STA.

Tabela 15. Wyniki uzyskane dla punktu końcowego *zgony* - badania o najdłuższych horyzontach czasowych

Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)
	EVO	STA		
DESCARTES	2/599 (0,3) [^]	0/302 (0)	2,53 (0,12; 52,89)	2,52 (0,12; 52,43)
LAPLACE(TIMI)-1	1/158 (0,6) ^{^^}	0/155 (0)	2,96 (0,12; 73,27)	2,94 (0,12; 71,70)
LAPLACE-2	0/1117 (0,0) [*]	1/558 (0,2)	0,17 (0,01; 4,09)	0,17 (0,01; 4,08)
MENDEL-1	0/90 (0,0)	0/90 (0,0)	-	-
MENDEL-2	0/306 (0,0)	0/154 (0,0)	-	-
RUTHERFORD-1	0/56 (0,0)	0/56 (0,0)	-	-
RUTHERFORD-2	0/220 (0,0)	0/109 (0,0)	-	-
YUKAWA#	1/105 (1,0) ^{**}	0/102 (0,0)	2,94 (0,12; 73,07)	2,92 (0,12; 70,74)
Metaanaliza (Random effect)	4/2651 (0,2)	1/1526 (0,1)	1,40 (0,29; 6,83)	1,40 (0,29; 6,79) ^{&}

^{*} autorzy badania podają, że zarejestrowano zgon jednego pacjenta, zakwalifikowanego do grupy EVO, po zakończeniu badania LAPLACE-2, co zostało uwzględnione w liczbie zdarzeń sercowo-naczyniowych; w przypadku uwzględnienia tego zdarzenia w powyższej analizie, wynik metaanalizy wynosi RR=1,66 (95% CI: 0,37; 7,57) i nie powoduje zmiany wnioskowania;

^{**} analitycy Agencji nie odnaleźli informacji o wystąpieniu zgonu w grupie EVO w przekazanym piśmiennictwie (wynik przedstawiono w ślad za analizą wnioskodawcy). Pomimo powyższego w AWA przyjęto konserwatywne podejście i w metaanalizie uwzględniono wystąpienie tego punktu końcowego;

[^] zgony z powodu niewydolności serca i zawału serca;

^^ nagły zgon z powodów sercowych;

& wynik uzyskany przez analityków Agencji różni się od wyniku przedstawionego w tab. 102 AKL wnioskodawcy [RR=6,55 (95% CI: 0,36; 5,12); nie zidentyfikowano przyczyny różnic; różnice nie mają wpływu na wnioskowanie;

badanie YUKAWA włączone zostało jedynie do analizy bezpieczeństwa, ponieważ nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu dla poszczególnych wnioskowanych populacji – badanie prowadzono w populacji japońskiej m. in. z cukrzycą, a interwencję przyjmowano w ramach prewencji wtórnej;

• **Kliniczne punkty końcowe – EVO vs EZE**

W żadnym z badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa EVO vs EZE nie zarejestrowano wystąpienia zgonu w żadnej z badanych grup (liczebność grupy EVO: N=1750; grupy EZE: N=554).

• **Pozostałe punkty końcowe – EVO vs STA**

Hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami

Wyniki metaanalizy dla badań RUTHERFORD wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C względem wartości początkowych w grupie EVO niż w grupie STA po 12 tyg. terapii. Takie samo wnioskowanie uzyskano dla obu dawek wnioskowanej technologii.

Tabela 16. Analiza skuteczności terapii EVO 420 mg Q4W i 140 mg Q2W – obniżenie poziomu st. LDL-C po 12 tyg. terapii

Punkt końcowy	Badanie	Średnia zmiana (SD)		WMD (95% CI)
		EVO 420 mg Q4W	STA	
Obniżenie st. LDL-C [%]	RUTHERFORD-1*	-55,2 (21,7)/56	1,1 (21,7)/56	-56,3 (-63,54; -49,06)
	RUTHERFORD-2**	-55,7 (23,5)/110	5,5 (24,6)/55	-61,2 (-69,05; -53,35)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań RUTHERFORD			-58,81(-64,42; -53,19)
Obniżenie st. LDL-C [mmol/l]	RUTHERFORD-1*	-2,1 (0,7)/56	0,1 (0,7)/56	-2,20 (-2,46; -1,94)
	RUTHERFORD-2**	-2,3 (1,1)/110	0,1 (1,1)/55	-2,40 (-2,76; -2,04)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań RUTHERFORD			-2,27 (-2,48; -2,06)
Punkt końcowy	Badanie	Średnia zmiana (SD)		WMD (95% CI)
		EVO 140 mg Q2W	STA	
Obniżenie st. LDL-C [%]	RUTHERFORD-2**	-61,3 (18,7)/110	-2,0 (18,4)/54	-59,3 (-65,32; -53,28)
Obniżenie st. LDL-C [mmol/l]		-2,6 (0,5)/110	-0,2 (0,7)/54	-2,4 (-2,61; -2,19)

* st. LDL-C mierzone przy pomocy techniki ultrawirowania;

** st LDL-C mierzone przy pomocy met. złożonej – obliczane z formuły Friedewalda albo mierzone przy użyciu ultrawirowania, gdy st. LDL-C \leq 1,0 mmol/l lub poziom trójglicerydów \geq 4,5 mmol/l;

Analiza w podgrupie pacjentów w badaniu RUTHERFORD-2, u których poziom LDL-C utrzymuje się \geq 160 mg/dl pomimo przyjmowanej terapii statynami z lub bez EZE pokazała, że [redacted] bez względu na dawkę oraz terapię współtowarzyszącą. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki, które uzyskano przy zastosowaniu met. ultrawirowania, jako metody najbardziej dokładnej. Pozostałe wyniki, a także analogiczne wyniki uzyskane w badaniu RUTHERFORD-1, znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.1.1.

Tabela 17. Analiza w podgrupach – chorzy z LDL-C \geq 160 mg/dl + terapia dodatkowa – RUTHERFORD-2

Punkt końcowy*	Interwencja	Średnia zmiana (SD)/N		Różnica**
		EVO	STA	
Obniżenie st. LDL-C [%] – 12 tyg.	EVO 140 mg Q2W + STA	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	EVO 420 mg Q4W + STA	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	EVO 140 mg Q2W + STA + EZE	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	EVO 420 mg Q4W + STA + EZE	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Obniżenie st. LDL-C [mmol/l] – 12 tyg.	EVO 140 mg Q2W + STA	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	EVO 420 mg Q4W + STA	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	EVO 140 mg Q2W + STA + EZE	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	EVO 420 mg Q4W + STA + EZE	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* poziom LDL-C oznaczany był za pomocą ultrawirowania;

** różnica pomiędzy średnią wartością uzyskaną dla grupy EVO i STA;

Hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP)

Wyniki badań LAPLACE-2 i DESCARTES, w których analizowano skuteczność terapii EVO u pacjentów przyjmujących statyny, pokazały, że bez względu na stosowaną statynę oraz dawkę technologii wnioskowanej, redukcja st. LDL-C jest istotnie statystycznie większa w grupie EVO niż w grupie STA. Ze względu na wnioskowane wskazanie (utrzymywanie się podwyższonego stężenia LDL-C pomimo intensywnej terapii statynami), w poniższych tabelach przedstawiono jedynie wyniki dla podgrup pacjentów, którzy stosowali statyny w najwyższych dawkach (ATO 80 mg, ROZ 40 mg, SYM 40 mg) oraz dla najdłuższych dostępnych horyzontów czasowych. Pozostałe wyniki zaprezentowane są w AKL Wnioskodawcy w rozdz.5.2.

Tabela 18. Wyniki skuteczności dla terapii EVO stosowanej w skojarzeniu ze statynami – badania DESCARTES (52 tyg.) i LAPLACE-2 (12 tyg.)

Punkt końcowy	Statyna	Dawka EVO	Średnia zmiana (SD) /N		WMD (95% CI)
			EVO	STA	
Badanie LAPLACE-2 – 12 tyg.*					
Obniżenie st. LDL-C [%]	ATO 80 mg	EVO 140 mg Q2W	-61,8 (32)/109	14,5 (32,9)/55	-76,30 (-86,87; -65,73)
		EVO 420 mg QM	-58,7 (28,9)/110	11,8 (28,8)/55	-70,50 (-79,83; -61,17)
	ROZ 40 mg	EVO 140 mg Q2W	-58,9 (27,4)/111	9,4 (27,1)/56	-68,30 (-77,04; -59,56)
		EVO 420 mg QM	-52,4 (31,9)/112	2,6 (32,2)/55	-55,00 (-65,36; -44,64)
	SYM 40 mg	EVO 140 mg Q2W	-65,9 (32,4)/112	4,7 (27,1)/56	-70,60 (-79,89; -61,31)
		EVO 420 mg QM	-57 (42,4)/115	3,4 (36,7)/55	-60,40 (-72,81; -47,99)
Badanie DESCARTES – 52 tyg.**					
Obniżenie st. LDL-C [%]	ATO 80 mg	EVO 420 mg QM	-46,7 (35,3)/130	10,1 (34,9)/66	-56,80 (-67,18 -46,42)

* poziom LDL-C obliczony przy zastosowaniu met. złożonej: obliczany z formuły Friedewalda, a gdy LDL-C <40 mg/dl lub poziom triglicerydów >400 mg/dl, stężenie LDL-C mierzono przy pomocy ultrawiorwania; wybór wyników uzyskanych met. złożoną, jako wyników zaprezentowanych w AWA, podyktowany był dostępnością szczegółowych danych dla poszczególnych analizowanych grup;

** poziom LDL-C obliczony przy zastosowaniu ultrawiorwania;

Wyniki uzyskane dla wszystkich pacjentów przyjmujących statyny (bez względu na rodzaj i dawkę) dla poszczególnych badań pokazują, że w grupie EVO redukcja st. LDL-C była istotnie większa niż w grupie STA, niezależnie od dawki technologii wnioskowanej. Wyniki metaanaliz potwierdzają powyższe, jednakże należy mieć na uwadze dużą heterogeniczność wyników ($I^2 > 85\%$) co jest ich znaczącym ograniczeniem i powoduje, że wyniki te traktuje się pogładowo.

Tabela 19. Wyniki skuteczności EVO u pacjentów przyjmujących wszystkie statyny łącznie

Punkt końcowy	Badanie	Dawka EVO	Średnia zmiana (SD) /N		WMD (95% CI)**
			EVO	STA	
Obniżenie st. LDL-C [%]*	LAPLACE-2	EVO 140 mg Q2W	bd/555	bd/281	-73,32 (-76,64; -70,00)
	LAPLACE(TIMI)-1		-64 (15)/73	1 (13)/74	-65,00 (-69,62; -60,38)
	Metaanaliza (Random Effect) badań LAPLACE-2, LAPLACE(TIMI)-1				
	LAPLACE-2^^	EVO 420 mg QM	bd/562	bd/277	-64,38 (-67,99; -60,76)
	LAPLACE(TIMI)-1		-56 (16)/77	-2 (18)/76	-54,00 (-59,40; -48,60)
	DESCARTES		bd/342	bd/177	-63,21 (-68,16; -58,25)
	Metaanaliza (Random Effect) badań LAPLACE-2, LAPLACE(TIMI)-1, DESCARTES				
-60,75 (-66,81; -54,70)^					

* poziom LDL-C obliczony przy zastosowaniu met. obliczeniowej;

** wyniki analizy wnioskodawcy;

^ parametr I^2 dla metaanalizy wyników dla dawki EVO 140 mg wyniósł 88%, natomiast dla dawki EVO 420 mg – 81%. W związku z dużą heterogenicznością zastosowano model efektów zmiennych;

^^ heterogeniczność wyników zbiorczych dla wszystkich pacjentów przyjmujących statyny w badaniu LAPLACE-2 wynosi $I^2=41\%$;

Wyniki badania LAPLACE-2, które uzyskano dla subpopulacji pacjentów z LDL-C wyjściowym ≥ 160 mg/dl i po zdarzeniu sercowo-naczyniowym, pokazały, że bez względu na dawkę EVO [redacted] W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 20. Skuteczność terapii EVO w podgrupie pacjentów z LDL-C \geq 160 mg/dl i po zdarzeniu sercowo-naczyniowym w badaniu LAPLACE-2

Punkt końcowy*	Interwencja	Średnia zmiana (SD) /N		Różnica**
		EVO	STA	
Obniżenie st. LDL-C [%] – 12 tyg.	EVO 140 mg Q2W			
	EVO 420 mg Q4W			
Obniżenie st. LDL-C [mg/dl] – 12 tyg.	EVO 140 mg Q2W			
	EVO 420 mg Q4W			

* poziom LDL-C obliczony przy zastosowaniu met. obliczeniowej;

** różnica pomiędzy średnią wartością uzyskaną dla grupy EVO i STA;

• **Pozostałe punkty końcowe – EVO vs EZE**

Hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami

Ze względu na ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę: szereg różnic w metodyce badań RUTHERFORD oraz ENHANCE: inna charakterystyka wyjściowa pacjentów (np. poziom LDL-C 4 mmol/l vs 8 mmol/l, (...) inne pierwszorzędowe cele badania (% zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych vs zmiana średniej grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych od wartości początkowych, (...), inne terapie w momencie randomizacji (w badaniu RUTHERFORD ok. 63% pacjentów oprócz statyn stosowało również ezetymib), 6-tygodniowy okres wstępny w badaniu ENHANCE (nie stosowano żadnych leków obniżających poziom lipidów we krwi) oraz inne okresy obserwacji (12 tyg. vs 24 mies.) porównanie pośrednie EVO vs EZE (poprzez PLC) jest obarczone dużym błędem i przeprowadzona została analiza jakościowa. W związku z powyższym zdecydowano się nie prezentować wyników tej analizy. Dostępne są one w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.2.2.

Hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP)

Wyniki badania LAPLACE-2 wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję st. LDL-C w porównaniu z EZE u pacjentów przyjmujących ATO w dawce o wysokiej intensywności (80 mg) oraz u wszystkich pacjentów przyjmujących statyny łącznie, po 12 tyg. obserwacji. Wnioskowanie jest takie samo bez względu na dawkę technologii wnioskowanej. Szczegółowe wyniki uzyskane met. złożoną dla najwyższej dawki statyny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności terapii EVO w skojarzeniu ze statyną vs EZE – badanie LAPLACE-2 (12 tyg.)

Punkt końcowy	Statyna	Dawka EVO	Średnia zmiana (SD)/N		WMD (95% CI)
			EVO	EZE	
Obniżenie st. LDL-C [%]*	ATO 80 mg	EVO 140 mg Q2W	-61,8 (32)/109	-14,6 (32,3)/56	-47,20 (-57,58; -36,82)
		EVO 420 mg Q4W	-58,7 (28,9)/110	-19,8 (28,5)/54	-38,90 (-48,22; -29,58)
Obniżenie st. LDL-C [mg/dl]*	ATO 80 mg	EVO 140 mg Q2W	-59 (38,6)/109	-9,9 (38,8)/56	-49,10 (-61,58; -36,62)
		EVO 420 mg Q4W	-54,8 (30,5)/110	-19,5 (30)/54	-35,30 (-45,12; -25,48)
Obniżenie st. LDL-C [%]^	Łącznie	EVO 140 mg Q2W	na/219	na/112	-45,21 (-50,87; -39,56)**
		EVO 420 mg Q4W	na/220	na/109	-42,42 (-48,01; -36,83)**

* poziom LDL-C obliczony przy zastosowaniu met. złożonej: obliczany z formuły Friedewalda, a gdy LDL-C $<$ 40 mg/dl lub poziom triglicerydów $>$ 400 mg/dl, stężenie LDL-C mierzono przy pomocy ultrawierowania; wybór wyników uzyskanych met. złożoną, jako wyników zaprezentowanych w AWA, podyktowany był dostępnością szczegółowych danych dla poszczególnych analizowanych grup;

** wyniki uzyskane przez wnioskodawcę;

^ poziom LDL-C uzyskany met. obliczeniową;

Wyniki badania LAPLACE-2, uzyskane dla podgrupy pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C \geq 160 mg/dl po zdarzeniach sercowo-naczyniowych Wnioskowanie jest takie samo dla obu dawek EVO. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności EVO vs EZE w podgrupie pacjentów z LDL-C \geq 160 mg/dl po zdarzeniach sercowo-naczyniowych (LAPLACE-2; 12 tyg.)

Punkt końcowy*	Dawka EVO	Średnia zmiana (SD)/N		Różnica**
		EVO	EZE	
Obniżenie st. LDL-C [%]	EVO 140 mg Q2W			
	EVO 420 mg Q4W			
Obniżenie st. LDL-C [mg/d]	EVO 140 mg Q2W			
	EVO 420 mg Q4W			

* poziom LDL-C obliczony przy zastosowaniu met. obliczeniowej;

** różnica pomiędzy średnią wartością uzyskaną dla grupy EVO i PLC;

Hipercholesterolemia u utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP)

Wyniki badań GAUSS pokazują, że stosowanie EVO, niezależnie od dawkowania powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C po 12 tyg. terapii względem wartości początkowych w porównaniu do EZE. O powyższym wnioskować można zarówno na podstawie wyników uzyskanych dla poszczególnych badań pierwotnych jak i metaanaliz (szczegóły w poniższej tabeli).

Tabela 23. Analiza skuteczności EVO vs EZE u pacjentów z nietolerancją statyn – badania GAUSS (12 tyg.)

Punkt końcowy	Badanie	Dawka EVO	Średnia zmiana (SD)/N		WMD (95% CI)
			EVO	EZE	
Obniżenie st. LDL-C [%]	GAUSS-2*	EVO 140 mg Q2W	-56,1 (19,2)/103	-18,1 (18,2)/51	-38,00 (-44,22; -31,78)
	GAUSS-1**	EVO 420 mg Q4W	-50,7 (22,8)/32	-14,8 (22,5)/32	-35,90 (-47,00; -24,80)
	GAUSS-2*	EVO 420 mg Q4W	-52,6 (16)/102	-15,1 (15,3)/51	-37,50 (-42,72; -32,28)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań GAUSS				-37,21 (-41,94; -32,48)
Obniżenie st. LDL-C [mg/dl]	GAUSS-2*	EVO 140 mg Q2W	-106 (41,9)/103	-36,2 (39)/51	-69,80 (-83,22; -56,38)
	GAUSS-1**	EVO 420 mg Q4W	-90,8 (51,4)/32	-14,2 (50,5)/32	-76,60 (-101,57; -51,63)
	GAUSS-2*	EVO 420 mg Q4W	-99,0 (35,6)/102	-30,2 (33,9)/51	-68,80 (-80,39; -57,21)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań GAUSS				-70,18 (-80,69; -59,67)

* poziom LDL-C obliczony przy zastosowaniu met. złożonej: obliczany z formuły Friedewalda, a gdy LDL-C $<$ 40 mg/dl lub poziom triglicerydów $>$ 400 mg/dl, stężenie LDL-C mierzono przy pomocy ultrawierowania;

** poziom LDL-C obliczony przy użyciu techniki ultrawierowania;

Wyniki badania GAUSS-2, uzyskane po 12 tyg. obserwacji dla subpopulacji chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym z LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn pokazały, że niezależnie od dawki EVO, [redacted] Szczegółowe wyniki dla pomiaru LDL-C wykonanego przy zastosowaniu ultrawierowania przedstawiono poniżej.

Tabela 24. Ocena skuteczności EVO vs EZE – subpopulacja chorych z z LDL \geq 160 mg/dl z nietolerancją statyn i po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (GAUSS-2; 12 tyg.)

Punkt końcowy*	Badanie	Dawka EVO	Średnia zmiana (SD)/N		WMD (95% CI)
			EVO	EZE	
Obniżenie st. LDL-C [%]	GAUSS-2	EVO 140 mg Q2W			
		EVO 420 mg Q4W			

* stężenie LDL-C oznaczane było przy zastosowaniu metody ultrawierowania;

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa terapii EVO. Dane zostały zaprezentowane w podziale na okres obserwacji (badania OSLER – rok 2+; pozostałe badania – \leq 52 tyg.), a także ze względu na komparator (PLC, czyli dotychczasowa terapia statynami oraz EZE).

Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań OSLER

Analiza wyników badań OSLER wykazała, iż istotnie statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami na niekorzyść ewolokumabu uzyskano dla zdarzeń niepożądanych: *raportowanych łącznie, prowadzących do przerwania terapii EVO, w miejscu wstrzyknięcia oraz zdarzeń neurokognitywnych*. Dla punktu końcowego:

kinaza keratynowa > 5 x GGN, otrzymano wyniki wskazujące na istotnie mniejszą częstość występowania tego PK w grupie technologii wnioskowanej względem grupy SOC.

Analiza wyników dla zdarzeń niepożądanych występujących częściej w grupie EVO oraz z częstością $\geq 1\%$ wskazuje na istotnie statystycznie większą częstość występowania następujących punktów końcowych w grupie technologii wnioskowanej: *ból stawów, ból głowy, ból kończyn, zmęczenie, nudności, wymioty, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia oraz ból szyi*. Należy przy tym zaznaczyć, że badania OSLER były badaniami otwartymi - niezaślepienymi, a więc pacjenci w grupie kontrolnej (opieka standardowa) nie przyjmowali żadnej terapii w formie iniekcji. Powyższe warunkuje brak zdarzeń niepożądanych obserwowanych w miejscu podania (wstrzyknięcia) w grupie SOC.

Analizując uzyskane w badaniach OSLER wyniki należy zwrócić uwagę, iż większość z zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych jest również uwzględniona w *ChPL Repatha* (pokrywające się zdarzenia niepożądane zostały podkreślone w poniższej tabeli). Należy zauważyć, iż w *ChPL* nie uwzględniono jednakże zdarzeń neurokognitywnych (które występowały IS częściej w grupie EVO). Jak podali autorzy badań OSLER w celu jednoznacznego określenia związku częstością występowania tychże zdarzeń, a stosowaniem wnioskowanej technologii obecnie jest prowadzone podwójnie zaślepienie, kontrolowane PLC, badanie kliniczne III fazy (NCT02207634 – EBBINGHAUS). Jego wyniki również są oczekiwane na przełomie 2017 i 2018 r.

Tabela 25. Ocena bezpieczeństwa EVO+SOC vs SOC – badania OSLER (obserwacja ok. 1 roku)

Punkt końcowy	n (%)		RR (95% CI)
	EVO + SOC (N=2976)	SOC (N=1489)	
Zdarzenia niepożądane			
Łącznie	2060 (69,2)	965 (64,8)	1,07 (1,02; 1,12)
Ciężkie	222 (7,5)	111 (7,5)	1,00 (0,80; 1,25)
Prowadzące do przerwania EVO	71 (2,4)	0 (0,0)	71,57 (4,44; 1154,58)
Związane z mięśniami	190 (6,4)	90 (6,0)	1,06 (0,83; 1,35)
<u>W miejscu wstrzyknięcia</u>	129 (4,3)	0 (0,0)	129,63 (8,07; 2082,13)
W miejscu wstrzyknięcia powodujące przerwanie leczenia	6 (0,2)	0 (0,0)	6,51 (0,37; 115,42)
Neurokognitywne zdarzenia*	27 (0,9)	4 (0,3)	3,38 (1,18; 9,63)
ALT/AST > 3 x GGN	31 (1,0)	18 (1,2)	0,86 (0,48; 1,54)
Kinaza kreatynowa > 5 x GGN	17 (0,6)	17 (1,1)	0,50 (0,26; 0,98)
Obecność przeciwciał wiążących	9 (0,3)	4 (0,3)	1,13 (0,35; 3,65)
Obecność przeciwciał neutralizujących	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 1\%$ w grupie EVO			
<u>Zapalenie nosogardzieli</u>	280 (9,4)	140 (9,4)	1,00 (0,82; 1,21)
<u>Zakażenie górnych dróg oddechowych</u>	160 (5,4)	71 (4,8)	1,13 (0,86; 1,48)
<u>Ból stawów</u>	137 (4,6)	48 (3,2)	1,43 (1,03; 1,97)
<u>Ból pleców</u>	124 (4,2)	55 (3,7)	1,13 (0,83; 1,54)
Ból głowy	106 (3,6)	32 (2,1)	1,66 (1,12; 2,45)
<u>Grypa</u>	106 (3,6)	45 (3,0)	1,18 (0,84; 1,66)
Kaszel	105 (3,5)	48 (3,2)	1,09 (0,78; 1,53)
Ból kończyn	99 (3,3)	32 (2,1)	1,55 (1,04; 2,29)
Ból mięśni	89 (3,0)	43 (2,9)	1,04 (0,72; 1,48)
Zmęczenie	83 (2,8)	15 (1,0)	2,77 (1,60; 4,78)
Zakażenie dróg moczowych	83 (2,8)	34 (2,3)	1,22 (0,82; 1,81)
Biegunka	81 (2,7)	27 (1,8)	1,50 (0,98; 2,31)
Skurcze mięśni	73 (2,5)	29 (1,9)	1,26 (0,82; 1,93)
Choroba zwyrodnieniowa stawów	72 (2,4)	24 (1,6)	1,50 (0,95; 2,37)
Ból mięśniowo-szkieletowy	62 (2,1)	30 (2,0)	1,03 (0,67; 1,59)
Zawroty głowy	56 (1,9)	26 (1,7)	1,08 (0,68; 1,71)
<u>Nudności</u>	53 (1,8)	15 (1,0)	1,77 (1,0; 3,13)
Ból jamy ustnej i gardła	47 (1,6)	20 (1,3)	1,18 (0,70; 1,98)
Wymioty	46 (1,5)	10 (0,7)	2,30 (1,16; 4,55)

Punkt końcowy	n (%)		RR (95% CI)
	EVO + SOC (N=2976)	SOC (N=1489)	
Zapalenie żołądka i jelit	44 (1,5)	12 (0,8)	1,83 (0,97; 3,46)
Bezsennaść	44 (1,5)	16 (1,1)	1,38 (0,78; 2,43)
<u>Wysypka</u>	43 (1,4)	12 (0,8)	1,79 (0,95; 3,39)
Zaparcia	40 (1,3)	11 (0,7)	1,82 (0,94; 3,54)
Refluks żołądkowo-przetykowy	40 (1,3)	19 (1,3)	1,05 (0,61; 1,81)
<u>Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia</u>	38 (1,3)	0 (0,0)	38,54 (2,37; 626,86)
Ból w klatce piersiowej (niesercowy)	36 (1,2)	15 (1,0)	1,20 (0,66; 2,19)
<u>Rumień w miejscu wstrzyknięcia</u>	35 (1,2)	0 (0,0)	35,54 (2,18; 578,89)
Stłuczenie	34 (1,1)	14 (0,9)	1,22 (0,65; 2,26)
Cukrzyca	34 (1,1)	11 (0,7)	1,55 (0,79; 3,04)
<u>Ból w miejscu wstrzyknięcia</u>	33 (1,1)	0 (0,0)	33,53 (2,06; 546,91)
Napięcie mięśni	33 (1,1)	12 (0,8)	1,38 (0,71; 2,66)
Ból brzucha	32 (1,1)	12 (0,8)	1,33 (0,69; 2,58)
Niepokój	32 (1,1)	11 (0,7)	1,46 (0,74; 2,88)
Ból górnej części brzucha	31 (1,0)	11 (0,7)	1,41 (0,71; 2,80)
Niestrawność	31 (1,0)	14 (0,9)	1,11 (0,59; 2,08)
Duszność	31 (1,0)	11 (0,7)	1,41 (0,71; 2,80)
Obrzęk obwodowy	31 (1,0)	10 (0,7)	1,55 (0,76; 3,16)
Zawroty głowy (<i>vertigo</i>)	31 (1,0)	10 (0,7)	1,55 (0,76; 3,16)
Ból szyi	30 (1,0)	6 (0,4)	2,50 (1,04; 6,00)
Zachorowania grypopodobne	29 (1,0)	13 (0,9)	1,12 (0,58; 2,14)

* Do zdarzeń neurokognitywnych klasyfikowano: delirium (w tym splątanie), zaburzenia poznawcze lub uwagi, niepokoje, demencje i zaburzenia amnestyczne, zaburzenia w myśleniu i percepcji oraz zaburzenia psychiczne.

Po upływie okresu randomizowanego w badaniach OSLER pacjenci mieli możliwość przyjmowania EVO w niezaslepionym i nierandomizowanym okresie przedłużonym. Wyniki uzyskane dla obserwacji dłuższej niż 1 rok pokazały, że w tym czasie

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli (są to dane niepublikowane).

Tabela 26. Analiza bezpieczeństwa długotrwałej terapii EVO – OSLER (> 1 rok)

Punkt końcowy		EVO łącznie, , n (%)
Zdarzenia niepożądane		
Łącznie		
≥ 2 stopnia		
≥ 3 stopnia		
≥ 4 stopnia		
Ciężkie		
Prowadzące do przerwania leczenia EVO	Łącznie	
	Ciężkie	
	Nie-ciężkie	
Śmiertelne		
Pozytywnie zakończone zdarzenia sercowo-naczyniowe i rewaskularyzacje niewieńcowe		

Ocena bezpieczeństwa na podstawie pozostałych badań klinicznych

Analiza bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Repatha przeprowadzona została bez podziału na dawki leku. Skupiono się na zdarzeniach niepożądanych łącznie, ciężkich, prowadzących do przerwania leczenia, związanych z reakcją w miejscu wstrzyknięcia (dla tych PK prezentowano wyniki dla poszczególnych badań oraz metaanaliz), a także na zdarzeniach niepożądanych, dla których uzyskano IS różnice pomiędzy

analizowanymi grupami oraz, które w *ChPL Repatha* wskazywane były jako występujące najczęściej (dla tych zdarzeń prezentowano tylko wyniki metaanaliz). Oprócz badań, które zostały uwzględnione w analizie skuteczności dla produktu leczniczego Repatha, do oceny bezpieczeństwa wnioskodawca włączył również badania MENDEL-1, MENDEL-2 oraz YUKAWA (badania nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego, dlatego nie uwzględniono ich w ocenie skuteczności). Charakterystyka tych badań została przedstawiona w rozdz. 6.1 AKL wnioskodawcy. Należy zauważyć, iż w badaniu YUKAWA populację stanowili pacjenci z Japonii, jednakże zgodnie z *ChPL Repatha* wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują na brak konieczności modyfikacji dawki ze względu na wiek, rasę lub płeć pacjenta.

• EVO + STA vs PLC + STA

Istotnie statystycznie wyniki analizy bezpieczeństwa terapii ewolokumabem w leczeniu hipercholesterolemii wskazujące na większą częstość występowania danego zdarzenia w grupie EVO+STA vs PLC+STA uzyskano dla:

- zdarzeń niepożądanych łącznie w badaniu LAPLACE(TIMI)-1,
- zapaść (wynik metaanalizy).

Natomiast wyniki badania DESCARTES dla PK: *złamanie stopy*, wskazują na istotnie mniejszą częstość występowania tego punktu w grupie technologii wnioskowanej vs PCL. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki. Dane uzyskane dla pozostałych PK oraz w poszczególnych badaniach pierwotnych zaprezentowano w rozdz. 6.2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 27. Analiza bezpieczeństwa terapii EVO vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	n/N		RR (95% CI)
		EVO	PLC	
Zdarzenia niepożądane łącznie				
DESCARTES	52 tyg.	448/599 (74,8%)	224/302 (74,2%)	1,01 (0,93; 1,09)
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	91/158 (57,6%)	71/155 (45,8%)	1,26 (1,01; 1,56)
LAPLACE-2	12 tyg.	406/1117 (36,3%)	219/558 (39,2%)	0,93 (0,81; 1,05)
MENDEL-1	12 tyg.	45/90 (50,0%)	41/90 (45,6%)	1,10 (0,81; 1,49)
MENDEL-2	12 tyg.	134/306 (43,8%)	68/154 (44,2%)	0,99 (0,80; 1,23)
RUTHERFORD-1	12 tyg.	37/56 (66,1%)	33/56 (58,9%)	1,12 (0,84; 1,50)
RUTHERFORD-2	12 tyg.	124/220 (56,4%)	53/109 (48,6%)	1,16 (0,93; 1,45)
YUKAWA	12 tyg.	12/105 (11,4%)	10/102 (9,8%)	1,17 (0,53; 2,58)
Metaanaliza (Fixed Effect) wszystkich badań ($I^2=1%$)				1,02 (0,96; 1,09)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem				
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	13/158 (8,2%)	11/155 (7,1%)	1,16 (0,54; 2,51)
MENDEL-1	12 tyg.	11/90 (12,2%)	8/90 (8,9%)	1,38 (0,58; 3,26)
RUTHERFORD-1	12 tyg.	8/56 (14,3%)	6/56 (10,7%)	1,33 (0,49; 3,59)
Metaanaliza (Fixed Effect) wszystkich badań ($I^2=0%$)				1,27 (0,77; 2,09)
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie				
DESCARTES	52 tyg.	33/599 (5,5%)	13/302 (4,3%)	1,28 (0,68; 2,40)
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	6/158 (3,8%)	4/155 (2,6%)	1,47 (0,42; 5,11)
LAPLACE-2	12 tyg.	23/1117 (2,1%)	13/558 (2,3%)	0,88 (0,45; 1,73)
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/90 (0,0%)	3,00 (0,12; 72,68)
MENDEL-2	12 tyg.	4/306 (1,3%)	1/154 (0,6%)	2,01 (0,23; 17,86)
RUTHERFORD-1	12 tyg.	2/56 (3,6%)	0/56 (0,0%)	5,00 (0,25; 101,85)
RUTHERFORD-2	12 tyg.	7/220 (3,2%)	5/109 (4,6%)	0,69 (0,23; 2,14)
YUKAWA	12 tyg.	3/105 (2,9%)	0/102 (0,0%)	6,80 (0,36; 130,05)
Metaanaliza (Fixed Effect) wszystkich badań ($I^2=0%$)				1,21 (0,83; 1,76)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem				
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	0/158 (0,0%)	0/155 (0,0%)	-
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/90 (0,0%)	-
MENDEL-2	12 tyg.	2/306 (0,7%)	0/154 (0,0%)	2,52 (0,12; 52,26)

Badanie	Okres obserwacji	n/N		RR (95% CI)
		EVO	PLC	
Metaanaliza (Fixed Effect) wszystkich badań ($I^2=0\%$)				2,52 (0,12; 52,26)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia				
DESCARTES	52 tyg.	13/599 (2,2%)	3/302 (1,0%)	2,18 (0,63; 7,61)
LAPLACE-2	12 tyg.	21/1117 (1,9%)	12/558 (2,2%)	0,87 (0,43; 1,76)
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	2/90 (2,2%)	0,20 (0,01; 4,11)
MENDEL-2	12 tyg.	7/306 (2,3%)	6/154 (3,9%)	0,59 (0,20; 1,72)
RUTHERFORD-1	12 tyg.	1/56 (1,8%)	1/56 (1,8%)	1,00 (0,06; 15,59)
RUTHERFORD-2	12 tyg.	0/220 (0,0%)	0/109 (0,0%)	-
YUKAWA	12 tyg.	3/105 (2,9%)	0/102 (0,0%)	6,80 (0,36; 130,05)
Metaanaliza (Fixed Effect) wszystkich badań ($I^2=6\%$)				1,01 (0,62; 1,64)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia związane z leczeniem				
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	2/158 (1,3%)	0/155 (0,0%)	4,91 (0,24; 101,36)
Poważne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia				
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	2/158 (1,3%)	0/155 (0,0%)	4,91 (0,24; 101,36)
Zdarzenia niepożądane związane z miażdżycą naczyń łącznie				
DESCARTES	52 tyg.	6/599 (1,0%)	2/302 (0,7%)	1,51 (0,31; 7,45)
Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia łącznie				
LAPLACE(TIMI)-1	12 tyg.	1/158 (0,6%)	3/155 (1,9%)	0,33 (0,03; 3,11)
Potencjalne zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań DESCARTES, LAPLACE-2, MENDEL-2, RUTHERFORD, YUKAWA ($I^2=0\%$)				1,16 (0,79; 1,70)
Ból w miejscu wstrzyknięcia				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań DESCARTES, LAPLACE(TIMI)-1, MENDEL, RUTHERFORD ($I^2=0\%$)				1,29 (0,55; 3,00)
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań DESCARTES, MENDEL-1 ($I^2=0\%$)				1,51 (0,31; 7,45)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań DESCARTES, LAPLACE(TIMI)-1, MENDEL ($I^2=0\%$)				1,01 (0,49; 2,06)
Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań DESCARTES, MENDEL-2 ($I^2=0\%$)				0,63 (0,25; 1,58)
Obecność przeciwciał wiążących				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań DESCARTES, LAPLACE-2, MENDEL, RUTHERFORD, YUKAWA ($I^2=0\%$)				1,11 (0,21; 5,89)
Grypa				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań DESCARTES, LAPLACE(TIMI)-1, MENDEL-1, RUTHERFORD-1 ($I^2=0\%$)				1,20 (0,77; 1,86)
Zakażenia górnych dróg oddechowych				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań DESCARTES, LAPLACE(TIMI)-1, MENDEL-1, RUTHERFORD-1 ($I^2=0\%$)				1,47 (0,97; 2,22)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań DESCARTES, LAPLACE(TIMI)-1, MENDEL, RUTHERFORD ($I^2=0\%$)				1,21 (0,89; 1,64)
Ból głowy				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań DESCARTES, LAPLACE(TIMI)-1, LAPLACE-2, MENDEL, RUTHERFORD ($I^2=0\%$)				0,95 (0,66; 1,37)
Ból pleców				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań DESCARTES, LAPLACE(TIMI)-1, LAPLACE-2, MENDEL-1, RUTHERFORD-2 ($I^2=1\%$)				1,10 (0,75; 1,61)
Ból stawów				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań DESCARTES, LAPLACE(TIMI)-1, LAPLACE-2, MENDEL-1 ($I^2=0\%$)				0,94 (0,59; 1,49)
Nudności				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań DESCARTES, LAPLACE(TIMI)-1, MENDEL-1, RUTHERFORD ($I^2=34\%$)				1,51 (0,85; 2,67)
Wysypka				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań DESCARTES, LAPLACE(TIMI)-1, MENDEL-1, ($I^2=41\%$)				1,93 (0,56; 6,68)
Zaparcia				

Badanie	Okres obserwacji	n/N		RR (95% CI)
		EVO	PLC	
Metaanaliza (Fixed Effect) badań DESCARTES, LAPLACE(TIMI)-1, MENDEL-1, ($I^2=41\%$)				3,47 (1,15; 10,40)
Złamanie stopy				
DESCARTES	52 tyg.	1/599 (0,2%)	5/302 (1,7%)	0,10 (0,01; 0,86)

- **EVO vs EZE**

Dla porównania bezpieczeństwa terapii EVO vs EZE istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami, wskazujące na większą częstość występowania zdarzenia w grupie EVO, uzyskano dla PK: *ból kończyn* (wynik metaanalizy). Natomiast dla *bólu mięśni* stwierdzono istotnie mniejszą częstość występowania tego punktu w ramieniu technologii wnioskowanej. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki. Dane uzyskane dla pozostałych PK oraz w poszczególnych badaniach pierwotnych zaprezentowano w rozdz. 6.3 AKL wnioskodawcy.

Tabela 28. Analiza bezpieczeństwa terapii EVO vs EZE

Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)
		EVO	EZE	
Zdarzenia niepożądane łącznie				
GAUSS-1	12 tyg.	18/32 (56,3%)	19/32 (59,4%)	0,95 (0,62; 1,44)
GAUSS-2	12 tyg.	135/205 (65,9%)	74/102 (72,5%)	0,91 (0,78; 1,06)
LAPLACE-2	12 tyg.	406/1117 (36,3%)	89/221 (40,3%)	0,90 (0,76; 1,08)
MENDEL-1	12 tyg.	45/90 (50,0%)	26/45 (57,8%)	0,87 (0,63; 1,20)
MENDEL-2	12 tyg.	134/306 (43,8%)	70/154 (45,5%)	0,96 (0,78; 1,19)
Metaanaliza (Fixed Effect) badań GAUSS, LAPLACE-2, MENDEL ($I^2=0\%$)				0,92 (0,83; 1,01)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem				
GAUSS-1	12 tyg.	6/32 (18,8%)	7/32 (21,9%)	0,86 (0,32; 2,27)
MENDEL-1	12 tyg.	11/90 (12,2%)	3/45 (6,7%)	1,83 (0,54; 6,24)
Metaanaliza (Fixed Effect) badań GAUSS-1, MENDEL-1 ($I^2=0\%$)				1,21 (0,57; 2,58)
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie				
GAUSS-1	12 tyg.	1/32 (3,1%)	0/32 (0,0%)	3,00 (0,13; 71,00)
GAUSS-2	12 tyg.	6/205 (2,9%)	4/102 (3,9%)	0,75 (0,22; 2,59)
LAPLACE-2	12 tyg.	23/1117 (2,1%)	2/221 (0,9%)	2,28 (0,54; 9,58)
MENDEL-1	12 tyg.	1/90 (1,1%)	0/45 (0,0%)	1,52 (0,06; 36,50)
MENDEL-2	12 tyg.	4/306 (1,3%)	1/154 (0,6%)	2,01 (0,23; 17,86)
Metaanaliza (Fixed Effect) badań GAUSS, LAPLACE-2, MENDEL ($I^2=0\%$)				1,50 (0,68; 3,30)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem				
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/45 (0,0%)	-
MENDEL-2	12 tyg.	2/306 (0,7%)	0/154 (0,0%)	2,52 (0,12; 52,26)
Metaanaliza (Fixed Effect) badań MENDEL ($I^2=0\%$)				2,52 (0,12; 52,26)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie				
GAUSS-1	12 tyg.	1/32 (3,1%)	2/32 (6,3%)	0,50 (0,05; 5,24)
GAUSS-2	12 tyg.	17/205 (8,3%)	13/102 (12,7%)	0,65 (0,33; 1,29)
LAPLACE-2	12 tyg.	21/1117 (1,9%)	4/221 (1,8%)	1,04 (0,36; 3,00)
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/45 (0,0%)	-
MENDEL-2	12 tyg.	7/306 (2,3%)	5/154 (3,2%)	0,70 (0,23; 2,18)
Metaanaliza (Fixed Effect) badań GAUSS, LAPLACE-2, MENDEL ($I^2=0\%$)				0,73 (0,44; 1,20)
Potencjalne zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań GAUSS-2, LAPLACE-2, MENDEL-2 ($I^2=42\%$)				0,84 (0,47; 1,51)
Ból w miejscu wstrzyknięcia				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań MENDEL ($I^2=0\%$)				2,18 (0,37; 12,78)
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia				

Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)
		EVO	EZE	
MENDEL-1	12 tyg.	0/90 (0,0%)	0/45 (0,0%)	-
Rumień w miejscu wstrzyknięcia				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań MENDEL, GAUSS-2 ($I^2=0\%$)				0,90 (0,31; 2,66)
Zakażenia górnych dróg oddechowych				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań MENDEL-1, GAUSS-1 ($I^2=0\%$)				0,77 (0,27; 2,15)
Ból kończyn				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań GAUSS, LAPLACE-2, MENDEL-1 ($I^2=0\%$)				2,41 (1,01; 5,74)
Ból mięśni				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań MENDEL, GAUSS ($I^2=0\%$)				0,49 (0,28; 0,86)
Ból pleców				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań GAUSS-1, LAPLACE-2, MENDEL-1 ($I^2=40\%$)				0,92 (0,45; 1,89)
Grypa				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań MENDEL-1, GAUSS ($I^2=0\%$)				0,55 (0,17; 1,81)
Nudności				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań MENDEL-1, GAUSS ($I^2=0\%$)				0,91 (0,40; 2,08)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań MENDEL, GAUSS ($I^2=0\%$)				0,52 (0,27; 1,02)
Ból stawów				
Metaanaliza (Fixed Effect) badań MENDEL-1, LAPLACE-2 ($I^2=0\%$)				0,99 (0,36; 2,73)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W swojej analizie wnioskodawca prezentuje dodatkowo niepublikowane wyniki zintegrowane uzyskane dla wszystkich badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa Repatha, bez podziału na komparatory. [redacted], dlatego też nie przedstawiono ich w niniejszej AWA (dane dostępne w rozdz. 6.4.1 AKL wnioskodawcy).

W ramach dodatkowych dowodów bezpieczeństwa terapii EVO wnioskodawca przedstawił podsumowanie wyników półrocznego raportu dot. bezpieczeństwa (*Semi-annual Safety Update Report*) oraz raportu dot. bezpieczeństwa produktu w fazie przedrejestracyjnej (*Development Safety Update Report, DSUR*). Wnioskodawca stwierdza, że na podstawie [redacted]

[redacted] co powoduje, iż zaprezentowane tam dane zostały uwzględnione w aktualnej wersji *ChPL Repatha* (data aktualizacji 03.08.2015 r.).

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Repatha (data ostatniej aktualizacji: 03.08.2015 r.)

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie głównych badań z udziałem pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią podczas stosowania zalecanych dawek były: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (4,8%), infekcje górnych dróg oddechowych (3,2%), ból pleców (3,1%), bóle stawów (2,2%), grypa (2,3%) i nudności (2,1%). Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii był spójny z profilem bezpieczeństwa wykazanym w populacji pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w celu identyfikacji alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Repatha w leczeniu hipercholesterolemii, w analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie (brak daty wyszukiwania) na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA). W wyniku powyższego wyszukiwania nie zidentyfikowano, żadnych dodatkowych informacji. W dniu 02.12.2015 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne, w wyniku którego również nie odnaleziono żadnych opublikowanych komunikatów.

Zgodnie z Dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r., produkt leczniczy Repatha objęty jest dodatkowym monitorowaniem bezpieczeństwa, podobnie jak wszystkie leki zawierające nową substancję czynną, dopuszczone do obrotu po wprowadzeniu ww. aktu prawnego.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł dwa opracowania wtórne, które spełniały predefiniowane kryteria włączenia: *Zhang 2015* oraz *Navarese 2015*. W pierwszym z nich analizie poddano wyniki uzyskane w 12 badaniach pierwotnych, w których oceniano skuteczność terapii EVO. Należy zauważyć, iż opracowanie obejmowało wyniki badań YUKAWA, TESLA Part B oraz MENDEL i MENDEL-2, które nie zostały włączone do analizy skuteczności w ramach niniejszej AWA, ze względu na odpowiednio: nieodpowiednią populację w przypadku dwóch pierwszych oraz nieodpowiednią interwencję w badaniach MENDEL. Autorzy opracowania *Zhang 2015* uzyskali istotnie statystycznie wyniki wskazujące na większą redukcję st. LDL-C w grupie EVO 420 mg QM zarówno vs PLC jak i EZE [różnica o odpowiednio: -54,6% (95% CI: -58,7; -50,5%) oraz -36,3% (95% CI: -38,8; -33,9%)]. Dla porównania EVO vs PLC zaobserwowano bardzo wysoką heterogeniczność ($I^2=80,4\%$), co było najprawdopodobniej spowodowane różnicami w metodologii metaanalizowanych badań. W przypadku dawki EVO 140 mg Q2W różnica w redukcji st. LDL-C vs PLC wyniosła -60,4% (95% CI: -68,8; -52,0%), a różnice między analizowanymi grupami były również istotnie statystycznie. Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (TEAE) terapii EVO vs PLC [RR=1,07 (95% CI: 0,95; 1,21)] lub EVO vs EZE [RR=0,92 (95% CI: 0,84; 1,01)]. Ze względu na duże różnice w charakterystyce populacji analizowanej w opracowaniu *Zhang 2015* oraz w ramach niniejszej AWA, nie porównywano wyników pod kątem ilościowym. Natomiast w zakresie wnioskowania oraz istotności statystycznej są one spójne z uzyskanymi przez wnioskodawcę oraz analityków Agencji. Drugim z odnalezionych badań wtórnych było opracowanie *Navarese 2015*, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa m. in. terapii EVO w leczeniu hipercholesterolemii. Badanie to obejmowało analizę tych samych badań co przegląd *Zhang 2015*. Wyniki uzyskane przez autorów badań również były spójne z opisywanymi powyżej: terapia EVO w obu dawkach skutkuje istotnie większą redukcją st. LDL-C w porównaniu z PLC oraz EZE (ze względu na powyższe zdecydowano się nie prezentować wyników opracowania *Zhang 2015*).

We wszystkich badaniach, które włączone zostały do analizy skuteczności wnioskowanej technologii, pierwszorzędnym punktem końcowym była redukcja st. LDL-C. Zarówno w swoich analizach jak i w dokumencie przedłożonym wraz z odpowiedzią na Pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca podaje, iż *obniżenie stężenia LDL z użyciem statyn i leków innych niż statyny ma udowodniony wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji, rewaskularyzacji wieńcowej lub udaru. 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. Wyniki dedykowanych badań dla ewolokumabu są spodziewane w 2017 r. Stąd, LDL jako zastępczy punkt końcowy jest dobrym surogatem ryzyka wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego i nie może być interpretowany jako parametr laboratoryjny bez istotnego znaczenia klinicznego. 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. 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. Liczne metaanalizy potwierdziły również, że obniżenie stężenia LDL-C przy pomocy leków innych niż statyny prowadzi do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego. Należy również zaznaczyć, iż ewolokumab oraz ezetymib zostały dopuszczone do obrotu przez FDA w oparciu o wyniki uzyskane dla punktu końcowego: *obniżanie st. LDL-C*, jako surogatu (Everett 2015). We wszystkich wytycznych praktyki klinicznej wskazuje się, iż obniżanie poziomu LDL-C stanowi jeden z podstawowych celów leczenia oraz prewencji zarówno pierwotnej jak i wtórnej u pacjentów z hipercholesterolemią. Niewątpliwą zaletą st. LDL-C, jako parametru do oceny skuteczności leku, jest łatwość*

w wykazaniu istotnych statystycznie różnic w stosunkowo szybkim czasie i na małych grupach pacjentów. Niemniej jednak, należy podkreślić, iż związek pomiędzy redukcją LDL-C, a ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych jest jednoznacznie potwierdzony dla statyn, zaś zgodnie z wytycznymi EUnetHTA walidacja surogatu w odniesieniu do klinicznych PK istotnych z punktu widzenia pacjentów (ang. *patient-relevant clinical endpoint*) powinna być szczegółowo uzasadniona, co nie miało miejsca w przedłożonej analizie. Należy również zwrócić uwagę na fakt, iż specyfika choroby w większość przypadków narzuca długotrwałe stosowanie wnioskowanej technologii, w związku z czym, powyższe zalety przyjęcia LDL-C jako pierwszorzędnego punktu końcowego powodują, iż równocześnie ocena bezpieczeństwa odbywa się w ograniczonym i krótkim horyzoncie czasowym, co uniemożliwia jednoznaczne określenie działań niepożądanych pojawiających się przy długotrwałej terapii. Jest to szczególnie istotne, ze względu na brak jednoznacznych dowodów na brak ciężkich zdarzeń niepożądanych w długim okresie obserwacji. Warto tu nadmienić, iż w przeszłości obserwowano już przypadki wycofania dopuszczenia do obrotu w wyniku stwierdzenia nieobserwowanych wcześniej zgonów związanych ze stosowaniem leku.² Powyższe pokazuje jak ważna jest długookresowa analiza profilu bezpieczeństwa leków, co zaś może wskazywać, iż decyzja refundacyjna powinna być poparta nie tylko dowodami na skuteczność, ale i możliwie najbardziej wiarygodnymi dowodami na bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w długim okresie stosowania (w przypadku leków stosowanych przewlekłe). Warto podkreślić, że aktualnie trwa badanie, które zaprojektowane zostało w celu oceny wpływu wnioskowanej technologii na śmiertelność (oraz powiązanych z nią PK np. czas do śmierci z powodów sercowo-naczyniowych), jednakże jego wyniki nie są jeszcze dostępne (badanie FOURIER, NCT01764633, pierwsze wyniki powinny być dostępne na przełomie lat 2017 i 2018). W swoich analizach wnioskodawca przedstawia natomiast wyniki 2 badań OSLER, które stanowią przedłużenie przeprowadzonych badań II i III fazy dla ewolokumabu. Dla rocznego okresu obserwacji wykazano, że w grupie ewolokumabu w skojarzeniu ze standardową opieką vs standardowa opieka, następujące punkty końcowe występowały istotnie statystycznie rzadziej: zdarzenia sercowo-naczyniowych (łącznie), MACE (ang. *major adverse cardiovascular events*; złożony punkt końcowy: zgon, rozległe zdarzenia wieńcowe, rozległe zdarzenia mózgowo-naczyniowe), zdarzenia wieńcowe – rewaskularyzacja wieńcowa, zdarzenia mózgowo-naczyniowe (łącznie) oraz przemijające napady niedokrwienne. Należy również zaznaczyć, iż w badaniu tym odsetek zgonów w grupie EVO + SOC był niższy niż w grupie SOC (0,14 vs 0,41%), podczas gdy metaanaliza wyników, uzyskanych dla najdłuższych okresów obserwacji, w poszczególnych badaniach pierwotnych włączonych do analizy wnioskodawcy pokazała, że odsetek zgonów był nieznacznie wyższy w grupie EVO vs PLC (0,2 vs 0,1%) (obie różnice nieistotne statystycznie). Tym niemniej należy zauważyć, iż łączna liczebność grup pacjentów stosujących EVO była w powyższych badaniach niemal dwukrotnie wyższa niż w ramieniu PLC. Rozpatrując wyniki badań OSLER należy mieć na uwadze, iż włączono do nich pacjentów z różnych populacji, z różnym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych, w tym również z niższym ryzykiem niżeli tym, którym charakteryzują się chorzy z wnioskowanych populacji. Ponadto brak zaślepienia również mógł mieć wpływ na częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych, czy incydentów sercowo-naczyniowych. Należy też pamiętać, iż pacjenci randomizowani w badaniach OSLER do ramienia EVO, przyjmowali go w skojarzeniu ze standardową opieką, która dodatkowo nie została jednoznacznie zdefiniowana i stanowiło ją leczenie zgodne z lokalnymi wytycznymi leczenia hipercholesterolemii. Powyższe znacznie ogranicza możliwość wnioskowania o skuteczności wnioskowanego leku w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, czy długookresowego profilu bezpieczeństwa, w tak ściśle określonych populacjach docelowych. Na uwagę zasługują również następujące fakty: w *ChPL Repatha* podano, że *nie wykazano wpływu stosowania produktu Repatha na ryzyko zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego ani śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych*, a Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii prof. dr hab. med. Piotr Podolec podkreśla, że *dotychczas brak wyników badań potwierdzających wpływ stosowania Repatha na śmiertelność całkowitą*. Powyższe aspekty wskazują, iż nie jest obecnie możliwe wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dot. skuteczności ewolokumabu w odniesieniu do klinicznych punktów końcowych. Jednoznaczną odpowiedź dostarczy dopiero wspomniane powyżej badanie FOURIER, w którym zastosowano złożony pierwszorzędowy PK obejmujący: zgon z powodów sercowo-naczyniowych, zawał serca, hospitalizację związaną z niestabilną dusznicą bolesną, udar oraz rewaskularyzację naczyń wieńcowych.

We wniosku refundacyjnym drugie oraz trzecie wskazanie dla wnioskowanej technologii obejmuje pacjentów ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Tym czasem kryteria wykluczenia w badaniach włączonych do analizy skuteczności w ww. wskazaniach obejmują m. in. choroby serca, zaburzenia serca lub zdarzenia sercowo-naczyniowe (badanie DESCARTES, LAPLACE-2, LAPLACE(TIMI)-1, GAUSS-1, GAUSS-2). Warto zaznaczyć, iż definicja zdarzeń sercowo-naczyniowych nie jest jednoznacznie określona, a tym samym nie można

² Przykładem może być ceriwestatyna, dla której w 2001 r. zaobserwowano występowanie zgonów z powodu rozpadu mięśni szkieletowych i niewydolności nerek już po dopuszczeniu leku do obrotu, co spowodowało natychmiastowe wycofanie z leczenia (na wniosek podmiotu odpowiedzialnego).

jednoznacznie stwierdzić, że powyższe kryteria całkowicie wykluczały populację wnioskowaną. Autorzy przedłożonych analiz podkreślają jednak, że 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).*

Wnioskodawca podaje, iż *wyniki przedstawionej analizy [bezpieczeństwa – przyp. analityka] nie są w pełni zgodne z szerszą analizą bezpieczeństwa prowadzoną w ogólnej populacji w ramach programu PROFICIO, raportowanego w podsumowaniu bezpieczeństwa klinicznego dostarczonego do EMA i stanowiącego podstawę europejskiej Charakterystyki Produktu Leczniczego. Wyniki*

Z kolei wyniki włączonych do przeglądu badań wskazują, że w grupie ewolokumabu z częstością $\geq 2\%$ oraz częściej niż w grupie kontrolnej występowały następujące zdarzenia niepożądane: zakażenia górnych dróg oddechowych (wynik istotny statystycznie), ból głowy, ból kończyn, ból mięśni, wymioty, zaparcia oraz stłuczenia. Wnioskodawca nie komentuje różnic w uzyskanych wynikach.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową przedłożonej analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w leczeniu hipercholesterolemii w populacji chorych z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, we wskazaniach:

- hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDLi ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH),³
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP),
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI+SP).

Technika analityczna

W ocenie ekonomicznej zastosowano analizę kosztów-żyteczności i dodatkowo kosztów-efektywności.

Porównywane interwencje

Jako porównanie podstawowe:

- terapia ewolokumabem (lek Repatha) + kontynuacja leczenia statynami vs. kontynuacja leczenia statynami w populacji HeFH oraz w populacji SP
- terapia ewolokumabem w monoterapii vs. brak leczenia w populacji SI+SP

Jako porównanie dodatkowe:

- terapia ewolokumabem + kontynuacja leczenia statynami vs. terapia ezetymibem + statyny w populacji HeFH oraz w populacji SP
- terapia ewolokumabem w monoterapii vs. terapia ezetymibem w monoterapii w populacji SI+SP

Perspektywa

- ✓ perspektywa płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
- ✓ perspektywa wspólna, tj. NFZ i pacjent

Horyzont czasowy

W analizie wnioskodawcy przyjęto dożywotni horyzont czasowy (75-cio letni), jednocześnie przyjmując założenie, że leczenie jest kontynuowane przez całe życie.

Model

³ Komentarz analityka AOTMiT: We wniosku o objęcie refundacją nie doprecyzowano postaci hipercholesterolemii rodzinnej. W wyniku wezwania wnioskodawcy do uzupełnienia stwierdzonych niezgodności z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych (nie uwzględnienia postaci HoFH), wnioskodawca wyjaśnił, iż na podstawie opinii eksperta klinicznego [REDACTED] o braku takich pacjentów, zawężył się populację jedynie do postaci heterozygotycznej (HeFH).

Do oszacowań wykorzystano model centralny zaprezentowany NICE w 2014 r., dostosowany do warunków polskich. Model został zbudowany w programie MS Excel 2010 z wykorzystaniem makr. Jest to kohortowy model Markowa o cyklu równym 1 rok. Uwzględnione stany to:

- ✓ stan wolny od zdarzeń sercowo-naczyniowych (brak CV)
- ✓ ostry zespół wieńcowy (ACS) - w tym zawał mięśnia sercowego (MI) i niestabilna dławica piersiowa (UA);
- ✓ stan po wystąpieniu ostrego zespołu wieńcowego (Post-ACS);
- ✓ ostry okres udaru niedokrwiennego (IS);
- ✓ stan po wystąpieniu udaru niedokrwiennego (Post-IS);
- ✓ rozpoznana choroba układu krążenia (ECVD) (z wykluczeniem ACS i IS oraz stanów po tych zdarzeniach), uwzględniająca w szczególności następujące zdarzenia:
 - stabilna dławica piersiowa,
 - przemijający atak niedokrwienny (TIA),
 - zwężenie tętnic szyjnych,
 - rewaskularyzacja w przypadku nieobecności MI (w tym przezskórnej interwencji wieńcowej - PCI lub pomostowania tętnic wieńcowych - CABG),
 - tętniak aorty brzusznej (AAA),
 - choroba tętnic obwodowych (PAD);
- ✓ niewydolność serca (HF);⁴
- ✓ stan po wystąpieniu HF;
- ✓ zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, podzielony na:
 - zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca (CHD),
 - zgon z powodu udaru;

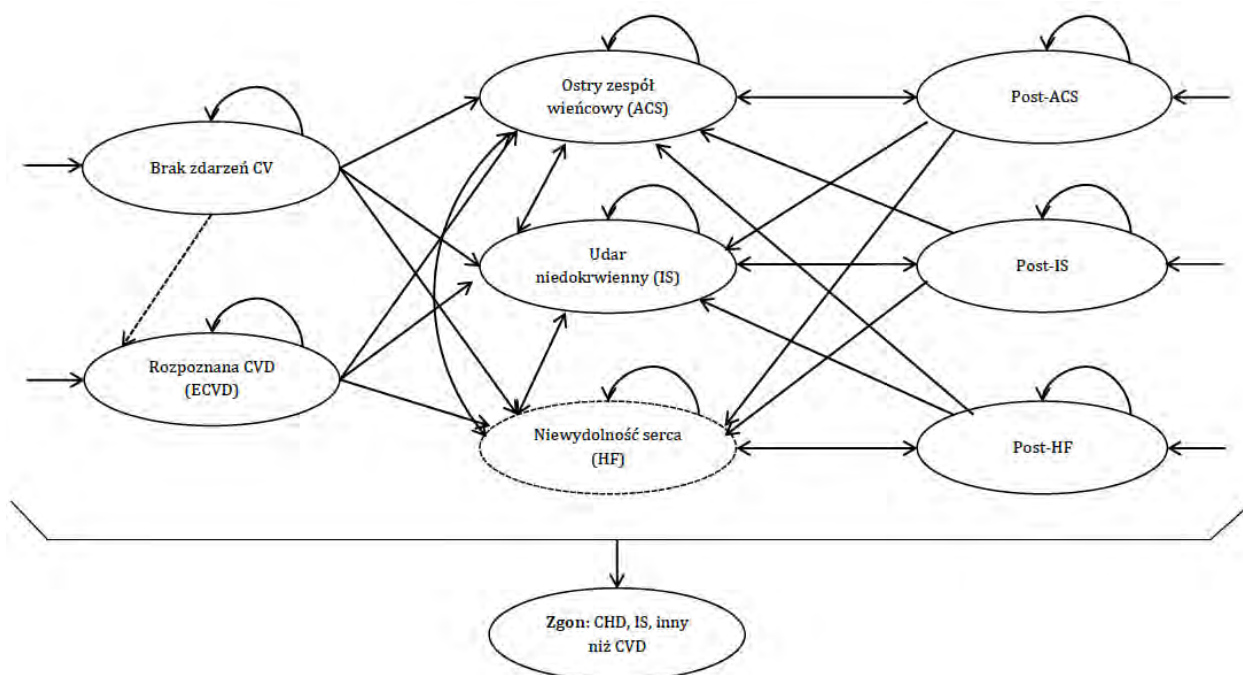
zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe. Ponadto wnioskodawca wyjaśnił, iż struktura modelu uwzględniała istnienie tzw. stanów połączonych. Oznacza to, iż chorzy, którzy podczas symulacji w modelu doświadczyli więcej niż jednego zdarzenia sercowo-naczyniowego przechodzą do stanów połączonych, wśród których wyróżniono następujące stany:

- ✓ Udar niedokrwienny (IS) + ostry zespół wieńcowy (ACS)
 - stan IS + stan po wystąpieniu ACS,
 - stan po wystąpieniu IS + stan ACS,
 - stan po wystąpieniu IS + stan po wystąpieniu ACS;
- ✓ Niewydolność serca (HF) + ostry zespół wieńcowy (ACS)
 - stan HF + stan po wystąpieniu ACS,
 - stan po wystąpieniu HF + stan ACS,
 - stan po wystąpieniu HF + stan po wystąpieniu ACS;
- ✓ Niewydolność serca (HF) + udar niedokrwienny (IS)
 - stan HF + stan po wystąpieniu IS,
 - stan po wystąpieniu HF + stan IS,
 - stan po wystąpieniu HF + stan po wystąpieniu IS;
- ✓ Niewydolność serca (HF) + udar niedokrwienny (IS) + ostry zespół wieńcowy (ACS)
 - stan HF + stan po wystąpieniu IS + stan po wystąpieniu ACS,
 - stan po wystąpieniu HF + stan po wystąpieniu IS + stan ACS,
 - stan po wystąpieniu HF + stan IS + stan po wystąpieniu ACS,

⁴ Efekt leczniczy jest uwzględniany przy przejściu z dowolnego stanu zdrowia do HF z wyjątkiem nawrotu HF, jak i przejścia ze stanu po wystąpieniu HF do HF; przejścia te są możliwe, jednak nie są związane z żadnym efektem leczniczym. Dla chorych w stanie ECVD założono, że wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na ryzyko wystąpienia HF odpowiada wpływowi stężenia cholesterolu LDL na ryzyko wystąpienia ACS.

– stan po wystąpieniu HF + stan po wystąpieniu IS + stan po wystąpieniu ACS.

Rysunek 1 Schemat modelu



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w oparciu o podwójnie zaślepienie randomizowane badania kliniczne III fazy, włączone do AKL wnioskodawcy:

- ✓ RUTHERFORD-2 – populacja z hipercholesterolemią rodzinną heterozygotyczną (HeFH), dla porównania EVO + statyny vs. Statyny. W obu ramionach stosowano ezetymib, w związku z czym nie było możliwe porównanie EVO vs EZE na podstawie tegoż badania. Dlatego też AE dla porównania EVO vs EZE została oparta o wyniki badania LAPLACE-2, pomimo faktu, iż zostało ono przeprowadzone w innej niż HeFH populacji docelowej;
- ✓ LAPLACE-2 – populacja chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP), w przypadku porównania EVO + statyny vs. PLC+ statyny oraz EVO + statyny vs. EZE + statyny;
- ✓ GAUSS-2 - populacja z nietolerancją statyn, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym w porównaniu EVO w monoterapii vs. brak leczenia oraz EVO w monoterapii vs. EZE w monoterapii.

Okres obserwacji w powyższych badaniach to 12 tyg. W związku z horyzontem czasowym AE przewyższającym okres obserwacji w badaniu konieczna była ekstrapolacja danych z badania na przyjęty dożywni horyzont analizy. Szczegółowy komentarz znajduje się w rozdz. 5.3.1 niniejszej AWA. Skuteczność preparatu Repatha oceniono na podstawie redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych mierzonych poprzez punkt końcowy dotyczący obniżenia stężenia cholesterolu LDL w odniesieniu do wartości początkowych. Zależność pomiędzy redukcją poziomu cholesterolu, a redukcją zdarzeń sercowo-naczyniowych przyjęto na podstawie *CTTC 2010* zarówno dla terapii statynami oraz innymi terapiami hipolipemizującymi. Wyjściowe czynniki ryzyka przyjęto zgodnie z charakterystyką chorych w badaniach RUTHERFORD-2, LAPLACE-2 i GAUSS-2, na podstawie danych Wnioskodawcy. Odsetek pierwotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględniono na podstawie *D'Agostino 2008* (The Framingham Heart Study), a odsetek wtórnych zdarzeń sercowo-naczyniowych zaczerpnięto z publikacji *Wilson 2012* (REACH). Wyjściowe ryzyko korygowane było o czynniki uzyskane dla poszczególnych populacji wysokiego ryzyka. U pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną wykazano wyższe wyjściowe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, w stosunku do oszacowanego w oparciu o równania Framingham i REACH, ponieważ chorzy z hipercholesterolemią rodzinną mają wyższe stężenie cholesterolu LDL przez dłuższy okres czasu w porównaniu do chorych w pozostałych analizowanych populacjach. Dla populacji SP oraz SI+SP wyjściowe odsetki zdarzeń bazują na obliczeniach w oparciu

o równania z badań Framingham i REACH. W celu sprawdzenia możliwej rozbieżności pomiędzy wynikami opartymi na równaniach, a rzeczywistą praktyką wykonano kalibrację częstości zdarzeń. Twórcy modelu przyjęli dolną granicę stężenia cholesterolu LDL równą 40 mg/dl, poniżej której nie ma dodatkowych korzyści z leczenia.

Uwzględnione koszty

W przedłożonej wraz z wnioskiem o objęcie refundacją analizie uwzględniono koszty terapii oraz koszty stanów zdrowia i procedur zaimplementowanych do modelu. Koszt terapii podstawowej tj. statyn uwzględniono w populacji HeFH oraz SP. Koszt wszystkich stanów i procedur został oszacowany na podstawie całkowitych kosztów stanów podanych w publikacjach *Szmarło 2011*, *Grzeszczak 2012* oraz analizach weryfikacyjnych Agencji, po uprzednim skorygowaniu ich o właściwy współczynnik inflacji. Jedynie koszty aferezy⁵ oraz rewaskularyzacji⁶ zostały oszacowane na podstawie danych podstawowych zaczerpniętych z komunikatów NFZ. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29 Koszty uwzględnione w AE (analiza podstawowa i analiza wrażliwości – AW) wnioskodawcy

Kategoria kosztowa	Perspektywa płatnika	Perspektywa wspólna	Źródło
<i>Koszty terapii</i>			
Ewolokumab 1 wstrz. 140 mg [zł/op.]			Wnioskowana cena za opakowanie
Ewolokumab 2 wstrz. 140 mg [zł/op.]			
Statyny: (symwastatyna 80 mg/d, atorwastatyna 40 mg/d, atorwastatyna 80 mg/d, rozuwastatyna 20 mg/d, rozuwastatyna 40 mg/d) [zł/dobę]	0,41	0,98	Obwieszczenie MZ z dnia 24 czerwca 2015 r., ważne udziałem w rynku poszczególnych statyn (ich preparatów) wg danych NFZ (DGL rok 2014)
Ezetymib 28 tabl. po 10 mg [zł/op.]	100,62	143,74	Obwieszczenie MZ z dnia 24 czerwca 2015 r.#
AW: Rosulip Plus (1 kaps.: 10 mg rozuwastatyny, 10 mg ezetym bu)	-	52,37	Indeks Leków Medycyny Praktycznej
AW: Rosulip Plus (1 kaps.: 20 mg rozuwastatyny, 10 mg ezetym bu)	-	59,45	Indeks Leków Medycyny Praktycznej
<i>Koszty stanów i procedur uwzględnionych w modelu*</i>			
Bez choroby układu sercowo-naczyniowego (bez CVD)	0,00	0,00	Założenie przyjęte w AE wnioskodawcy
Rozpoznana choroba układu krążenia (ECVD)	4 471,01	4 471,01	średnia ważona kosztu ACS/IS/HF w kolejnych latach (założenie)
Wcześniejsze zdarzenia (wartości na wejściu do modelu)	0,00	0,00	Założenie przyjęte w AE wnioskodawcy
Ostry zespół wieńcowy (ACS)	rok pierwszy	12 041,81	koszt MI wg <i>Szmarło 2011</i> i średnia arytmetyczna z AWA1,2,3,4
	kolejne lata	3 091,75	
Udar niedokrwienny (IS)	rok pierwszy	18 145,37	średnia arytmetyczna z <i>Szmarło 2011</i> i AWA1,2,3,4
	kolejne lata	3 818,37	
Niewydolność	rok pierwszy	6 502,90	średnia arytmetyczna z

⁵ Przyjęty w modelu odsetek chorych, kwalifikujących się do aferezy jest równy: 1%. Jest to konserwatywna wartość, ze względu na fakt, iż zgodnie z danymi NFZ w 2014 r. aferezie poddano jedynie 16 chorych. Progi stężenia LDL-C w osoczu krwi powyżej, którego jest wykonywana afereza określono na podstawie rekomendacji leczenia zaburzeń lipidowych, opracowanych na III Kongresie Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (graniczne wartości to: 300 mg/dl w prewencji pierwotnej oraz 200 mg/dl w prewencji wtórnej).

⁶ Częstość rewaskularyzacji została określona na podstawie: wytycznych NICE (dla stanu rozpoznana CVD oraz stanu po wystąpieniu ASC w kolejnych latach) oraz szwedzkiego raportu SWEDHEART (dla stanu ACS w pierwszym roku). Szczegółowe dane przedstawiono w AE wnioskodawcy w tabl. 28.

Kategoria kosztowa		Perspektywa płatnika	Perspektywa wspólna	Źródło
serca (HF)	kolejne lata			<i>Szmerło 2011</i> i AWA1,2,3,4
Choroba niedokrwienna serca (CHD) zakończona zgonem (UA, MI, HF)		7 341,54	7 341,54	średnia z MI i HF zakończonych zgonem (założenie) dla których przyjęto średni koszt z <i>Grzeszczak 2012</i> i AWA3; HF
IS zakończony zgonem		4 154,80	4 154,80	średnia arytmetyczna z <i>Grzeszczak 2012</i> i AWA1,2,3
Zgon z przyczyn innych niż choroba układu sercowo-naczyniowego		0,00	0,00	Założenie przyjęte w AE wnioskodawcy
Rewaskularyzacja (PCI/CABG)		15 430,15	15 430,15	średnia ważona z CABG (JGP E04, E05, E06, E07) i PCI (JGP E20, E23, E24, E25, E26) w oparciu o liczbę wystąpień i średnie wartości hospitalizacji wg <i>statystyk JGP</i>
Afereza		68 585,69	68 585,69	średnia wartość hospitalizacji wg <i>statystyk JGP</i> (katalog świadczeń odrębnych: hospitalizacja związana z LDL-aferezą) pomnożona przez średnią liczbę hospitalizacji na pacjenta na rok (12,0625 wg danych NFZ)

* Komentarz Agencji: W przypadku wykorzystania łącznego kosztu stanu lub procedury, przedstawionego w innych analizach weryfikacyjnych Agencji, bądź publikacji źródłowej przedstawione koszty uwzględniają korektę o współczynnik inflacji wg GUS. W oszacowaniach kosztów stanów wykorzystano wartości przedstawione w AWA dla produktów leczniczych: *Lantus (insulina glargine)* – oznaczanej w powyższej tabeli jako AWA1, *Levemir (insulina detemir)* – AWA2, *Januvia (sitagliptyna)* – AWA3 oraz *Invokana (kanagliflozyna)* – AWA4. Wszystkie powyższe leki były wnioskowane do stosowania w leczeniu cukrzycy typu 2.

Cena EZE jest zgodna z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA.

W modelu nie uwzględniono kosztów pośrednich. Wnioskodawca zaznaczył, że może to powodować zaniżenie kosztów całkowitych terapii.

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności w stanie bez CVD oparto na publikacji *Golicki 2015*, prezentującej dane specyficzne dla Polski.

Tabela 30 Wyjściowe wartości użyteczności w stanie bez chorób układu sercowo-naczyniowego

Grupa wiekowa	Kobiety	Mężczyźni	Źródło
18-24	0,960	0,975	<i>Golicki 2015</i>
25-34	0,958	0,966	
35-44	0,942	0,946	
45-54	0,891	0,916	
55-64	0,87	0,852	
64-75	0,802	0,831	
75-80	0,712	0,767	

Użyteczności w poszczególnych ze stanów w modelu określono na podstawie wyników badania przeprowadzonego przez wnioskodawcę w Wielkiej Brytanii przy użyciu metody TTO (opracowanie *Matza 2015*). Wyniki rozróżniono w zależności od stanu pacjenta (ostra/przewlekła): 1-roczną metodę TTO użyto do oszacowania ostrych stanów zdrowia, a 10-letnią metodę TTO – do stanów przewlekłych.

Dla rozpoznanej choroby układu sercowo-naczyniowego (ECVD) przyjęto użyteczność jak dla ACS w kolejnych latach – ze względu na brak indywidualnych danych. Natomiast dla złożonych stanów zdrowia przyjmowano najmniejszą wartość użyteczności, ze wszystkich wartości odpowiadających stanom z wchodzącym w skład stanu złożonego.

Tabela 31 Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu

Stan zdrowia	Pierwszy rok wystąpienia zdarzenia (ostre stany zdrowia)	Kolejne lata (przewlekłe stany zdrowia)	Źródło
Ostry zespół wieńcowy (ACS)	0,672	0,824	Matza 2015
Udar	0,327	0,524	
Niewydolność serca (HF)	0,602	0,571	
Rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego (ECVD)	0,824	-	Założenie (na podstawie użyteczności stanu - ostry zespół wieńcowy w kolejnych latach)
Zgon (niezależnie od przyczyny)	0	-	Założenie

Dyskontowanie

5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**5.2.1. Wyniki analizy podstawowej**

W AE wnioskodawcy przedstawiono wyniki następujących scenariuszy analizy podstawowej:

- ✓ Hipercholesterolemia rodzinna:
 - ewolokumab + statyny vs. kontynuacja leczenia statynami
 - ewolokumabu + statyny vs. ezetymib + statyny (porównanie dodatkowe)
- ✓ Hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym:
 - ewolokumab + statyny vs. kontynuacja leczenia statynami
 - ewolokumabu + statyny vs. ezetymib + statyny (porównanie dodatkowe)
- ✓ Hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym:
 - ewolokumab vs. brak leczenia
 - ewolokumabu vs. ezetymib (porównanie dodatkowe)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki AE wnioskodawcy. Jako porównanie podstawowe przedstawiono wyniki porównania z kontynuacją leczenia statynami, a jako dodatkowe przedstawiono wyniki porównania z komparatorem dodatkowym – ezetymibem⁷. W AE wnioskodawcy przedstawiono efekty zdrowotne oprócz w postaci LY i QALY również dodatkowo jako: NNT, odsetki zdarzeń dla wszystkich rozważanych porównań. Wszystkie dodatkowe wyniki znajdują się w analizie wnioskodawcy w rozdz. 7. Należy zauważyć, iż dla populacji HeFH oraz SP widoczna jest rozbieżność kosztów i efektów określonych dla terapii ewolokumabem + statynami w porównaniu z leczeniem podtrzymującym statynami, a tymi wykazanymi dla wnioskowanej terapii w porównaniu do ezetymibu ze statynami. Powyższa różnica wynika z zastosowanej dla pierwszego

⁷ **Komentarz analityka AOTMiT:** wątpliwości może również budzić fakt, iż w populacji z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym w przedłożonym modelu przyjęto założenie, iż EVO i EZE są stosowane wyłącznie monoterapii (zgodnie z wersją papierową przedłożonej AE). Powyższe nie jest zgodne z kryteriami włączenia do badania GAUSS-2, które zezwalają na stosowanie statyn w niskich dawkach. W charakterystyce wyjściowej pacjentów w tym badaniu podano, iż terapię obniżającą cholesterol przyjmowało ok. 30% pacjentów w każdej z grup, w tym 17-20% chorych przyjmowało terapię statynami. Warto jednak zwrócić uwagę, iż statyny mogły być przyjmowane jedynie w niskich dawkach określonych w kryteriach włączenia (ATO ≤ 70 mg, SIM, prawastatyna, lowastatyna ≤ 140 mg, ROZ ≤ 35 mg, fluwastatyna ≤ 280 mg). W związku z powyższym wyniki porównania EVO vs EZE w populacji SI+SP są w rzeczywistości wynikami porównania stosowania tychże leków w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi, w tym statynami w niskich dawkach, co jest zgodne z treścią odnalezionych wytycznych postępowania terapeutycznego (szczegółowy komentarz znajduje się w rozdz. 3.6.) Ponadto w wyniku analizy przedłożonego modelu AE, stwierdzono, iż w powyższej populacji koszt statyn jest również uwzględniany. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż wartość QALY określona dla braku leczenia równa [] wynika jedynie z przyjętych użyteczności stanów zdrowia (nie uwzględniono efektu terapii).

z porównań korekty o efekt placebo. Zastosowanie tejże korekty nie było natomiast możliwe dla porównania z ezetymibem, co wynikało z metodologii wykorzystanych dla tegoż porównania badań. Porównanie EVO + statyny vs. statyny oparte zostało bowiem o wyniki badania RUTHERFORD-2. Natomiast dla porównania EVO + statyny vs. EZE + statyny skuteczność porównywanych technologii została zaczerpnięta odpowiednio dla EZE z badania LAPLACE-2, a dla EVO z badania RUTHERFORD-2.

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej – Hipercholesterolemia rodzinna (HeFH)

Porównanie		Podstawowe		Dodatkowe	
Parametr		EVO + statyny	Statyny	EVO + statyny	EZE + statyny
Z RSS	Koszt leczenia [zł]				
	Koszt inkrementalny [zł]				
Bez RSS	Koszt leczenia [zł]				
	Koszt inkrementalny [zł]				
LYG					
Efekt inkrementalny [LYG]					
Efekt [QALY]					
Efekt inkrementalny [QALY]					
ICUR [zł/QALYG] z RSS					
ICUR [zł/QALYG] bez RSS		-	140 453	-	215 377

Tabela 33 Wyniki analizy podstawowej – Hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP)

Porównanie		Podstawowe		Dodatkowe	
Parametr		EVO + statyny	Statyny	EVO + statyny	EZE + statyny
Z RSS	Koszt leczenia [zł]				
	Koszt inkrementalny [zł]				
Bez RSS	Koszt leczenia [zł]				
	Koszt inkrementalny [zł]				
LYG					
Efekt inkrementalny [LYG]					
Efekt [QALY]					
Efekt inkrementalny [QALY]					
ICUR [zł/QALYG] z RSS					
ICUR [zł/QALYG] bez RSS		-	207 597	-	355 727

Tabela 34 Wyniki analizy podstawowej - Hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI+SP)

Porównanie		Podstawowe		Dodatkowe
Parametr		EVO w monoterapii	Brak leczenia	EZE w monoterapii
Z RSS	Koszt leczenia [zł]			
	Koszt inkrementalny [zł]			
Bez RSS	Koszt leczenia [zł]			
	Koszt inkrementalny [zł]			
LYG				
Efekt inkrementalny [LYG]				

Porównanie	Podstawowe		Dodatkowe
	EVO w monoterapii	Brak leczenia	EZE w monoterapii
Parametr			
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY]			
ICUR [zł/QALYG] z RSS			
ICUR [zł/QALYG] bez RSS	-	193 159	325 723

Podsumowując przedstawione powyżej oszacowania wnioskodawcy, stosowanie ewolokumabu w miejsce zarówno statyn jak i ezetymibu we wszystkich rozważanych populacjach jest droższe i skuteczniejsze. Wartości wszystkich przedstawionych powyżej wskaźników ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji – niezależnie od uwzględnienia zaproponowanego RSS oraz wysokości ww. progu (aktualnego na dzień złożenia wniosku oraz obowiązującego w chwili zakończenia prac nad AWA).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Zgodnie z art. 12 pkt 13 ustawy o refundacji w analizie wnioskodawcy przedstawiono oszacowanie analizy progowej, przy wartości progu równej 3xPKB, czyli 125 955 zł/QALYG (119 577 zł/QALYG na dzień złożenia wniosku). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich rozpatrywanych wariantów porównań.

Tabela 35 Wyniki oszacowań ceny progowej dla poszczególnych porównań w wariantcie perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS [zł]

Wskazanie i interwencja	HeFH		SP		SI+SP	
	EVO vs STA	EVO vs EZE	EVO vs STA	EVO vs EZE	EVO vs brak leczenia	EVO vs EZE
Opakowanie	Próg 119 577 zł/QALYG					
1 wstrzykiwacz 140 mg	943,05	660,88	661,77	442,04	706,57	448,02
2 wstrzykiwacze po 140 mg	1 886,09	1 321,77	1 323,54	884,09	1 413,14	896,03
	Próg 125 955 zł/QALYG					
1 wstrzykiwacz 140 mg	987,60	689,38	692,72	459,34	739,71	467,64
2 wstrzykiwacze po 140 mg	1 975,21	1 378,76	1 385,43	918,68	1 479,42	935,29

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej określona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁸, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 987,60 zł (943,05 zł) w op. z 1 wstrzykiwaczem oraz 1 975,21 zł (1 886,09 zł) w op. z 2 wstrzykiwaczami w populacji HeFH, 692,72 zł (661,77 zł) w op. z 1 wstrzykiwaczem oraz 1 385,43 zł (1 323,54 zł) w op. z 2 wstrzykiwaczami w populacji SP, 739,71 zł (706,57 zł) w op. z 1 wstrzykiwaczem oraz 1 479,42 zł (1 413,14 zł) w op. z 2 wstrzykiwaczami w populacji SI+ SP. Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanych cen zbytu netto dla obydwu opakowań.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono, iż w analizie **nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji**. Przedstawiono argumentację, iż w modelu skuteczność przyjęto w oparciu o wyniki badań fazy III, tj. badań rejestracyjnych dedykowanych do oceny skuteczności terapii, przeprowadzonych na dużej grupie pacjentów tj. RUTHERFORD-2 dla populacji HeFH, LAPLACE-2 dla populacji SP oraz GAUSS-2 dla populacji SI+SP, które to dowodzą wyższości ewolokumabu nad alternatywnymi technologiami medycznymi. W związku z powyższym według wnioskodawcy nie zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ustawy o refundacji. W ocenie analityków Agencji powyższe stwierdzenie jest zasadne. Jednocześnie zwracają oni uwagę, iż wnioskowanie o wyższości EVO nad EZE w populacji FH zostało oparte o wyniki badania LAPLACE-2, które to zostało przeprowadzone w populacji pacjentów z hipercholesterolemią wielogenową, stosujących statyny

⁸ Wartość aktualna na dzień złożenia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu: 119 577 zł/QALYG oraz wartość aktualna na dzień zakończenia prac nad AWA: 125 955 zł/QALYG. Podane ceny progowe odnoszą się do odpowiednio nowego progu (progu aktualnego na dzień złożenia wniosku)

o umiarkowanej lub wysokiej intensywności działania. Powyższe może budzić wątpliwości w odniesieniu do uznania wykazania wyższości EVO nad ww. komparatorem w populacji FH, tym niemniej w świetle faktu, iż EZE jest tu komparatorem dodatkowym oraz brak jest badań, które umożliwiłyby porównanie EVO z EZE w populacji FH⁹, jak również faktu, iż zarówno FH jak i wielogenowa hipercholesterolemia mają podłoże genowe i należą do grupy hipercholesterolemii pierwotnych, należy uznać, iż argumentacja wnioskodawcy jest prawidłowa.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości wnioskodawcy (ang. *sensitive analysis* – SA) przedstawiono wyniki oszacowań jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz probabilistycznej analizy wrażliwości. Badane w jednokierunkowej SA czynniki to:

- ✓ wyjściowe czynniki ryzyka, demografia - populacja zawężona do chorych ze stężeniem LDL \geq 190 mg/dl (SA1)
 - 100% chorych z cukrzycą (SA 1 B)
- ✓ dyskontowanie (SA 2)
 - 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych (SA 2A)
 - 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (SA 2B)
 - 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów (SA 2C)
- ✓ długość leczenia – 10 letni horyzont czasowy AE (SA 3)
- ✓ skuteczność terapii – alternatywna metoda oszacowania poziomu LDL-C w osoczu krwi (SA 4)
- ✓ użyteczności stanów zdrowia (SA 5) – uwzględniono użyteczności stanów zdrowia z publikacji *Ara 2008* i *Ara 2008b*, w których uwzględniono podział na pierwszy rok wystąpienia zdarzenia i kolejne lata.
- ✓ koszty ezetymibu (SA 6)
 - szacując koszt przyjęto średnią arytmetyczną preparatów refundowanych i nierefundowanych ezetymibu (SA 6A),
 - szacując koszt przyjęto średnią arytmetyczną jedynie preparatów nierefundowanych (SA 6B).

W celu zachowania przejrzystości prezentowanych danych w AWA w poniższych tabelach przedstawiono jedynie wyniki scenariuszy SA, w perspektywie NFZ przy uwzględnieniu RSS, mających największy wpływ na zmianę wartości wskaźnika ICUR uzyskane w AE względem analizy podstawowej. Wyniki SA dla wariantu bez uwzględnienia RSS jest dostępna w AE wnioskodawcy w rozdz. 7.2.

Hipercholesterolemia rodzinna: ewolokumab + statyny vs. kontynuacja leczenia statynami

W przedstawionej analizie wrażliwości dla hipercholesterolemii rodzinnej w porównaniu EVO + statyny vs. kontynuacja leczenia statynami największy wpływ na wynik miała zmiana horyzontu czasowego analizy na 10-cio letni (SA 3): + 23,73% wartości wskaźnika ICUR. Znaczący wpływ miała także zmiana stóp dyskontowych (SA2), gdzie wpływ na ICUR wyniósł kolejno dla scenariuszy 2A, 2B i 2C: +31,03%, -10,06 % oraz -51,38% względem wartości z analizy podstawowej.

Tabela 36 Wyniki SA w populacji chorych z FH

Scenariusz	EVO + statyny		Statyny		Wyniki inkrementalne			Δ ICUR vs. BC
	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Δ kosztów	Δ QALYG	ICUR [zł/QALYG]	
BC								-
SA 1								-12,70%
SA 2A								+31,03%
SA 2B								-10,06%
SA 2C								-51,38%
SA 3								+23,73%

⁹ Struktura badania RUTHERFORD-2 uniemożliwiła wykonanie porównania EVO + statyny vs EZE + statyny, ponieważ jego wyniki były raportowane dla ramion: ewolokumab + statyny ± ezetymib oraz placebo + statyny ± ezetymib. Dlatego też porównanie EVO + statyny vs EZE + statyny, było możliwe do przeprowadzenia jedynie na podstawie badania LAPLACE-2.

Hipercholesterolemia rodzinna: ewolokumab + statyny vs. ezetymib + statyny

W przedstawionej analizie wrażliwości dla hipercholesterolemii rodzinnej w porównaniu EVO + statyny vs. EZE + statyny największy wpływ na wynik miała zmiana stóp dyskontowych (SA2), gdzie wpływ na ICUR wyniósł +32,80%, -13,41 % oraz -53,18% względem wartości z analizy podstawowej. Znaczący wpływ na wielkość wskaźnika ICUR tj. +34,89% miała również zmiana długości leczenia (arbitralne ograniczenie czasu trwania leczenia do 10 lat). Skrócenie okresu leczenia co prawda wpłynęło na zmniejszenie kosztów całkowitych, zwłaszcza ewolokumabu, jednakże jednocześnie obniżyła się inkrementalna wartość wskaźnika QALY do poziomu 0,71.

Tabela 37 Wyniki SA w populacji chorych z FH (porównanie dodatkowe)

Scenariusz	EVO + statyny		EZE+ statyny		Wyniki inkrementalne			ΔICUR vs. BC
	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Δ kosztów	Δ QALY	ICUR [zł/QALYG]	
BC								-
SA 1								-11,08%
SA 2A								+32,80%
SA 2B								-13,41%
SA 2C								-53,18%
SA 3								+34,89%

Hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym: ewolokumab + statyny vs. kontynuacja leczenia statynami

W przedstawionej SA u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym w porównaniu EVO vs. kontynuacja leczenia statynami największy wpływ na wynik miała zmiana stóp dyskontowych (SA2), gdzie wpływ na ICUR wyniósł +32,31%, -12,54 % oraz -52,97% względem wartości z analizy podstawowej. Wzrost wartości wskaźnika ICUR o 25,08% spowodowała natomiast zmiana metody obliczenia skuteczności wnioskowanej terapii względem LDL-C z metody obliczeniowej na metodę złożoną. Również duży wpływ na wartość wskaźnika ICUR miało wprowadzenie założenia, iż 100% uwzględnionej populacji ma cukrzycę, w tym przypadku wartość wskaźnika ICUR spadła o 23,81%.

Tabela 38 Wyniki SA w populacji SP

Scenariusz	EVO + statyny		statyny		Wyniki inkrementalne			ΔICUR vs. BC
	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Δ kosztów	Δ QALY	ICUR	
BC								-
SA 1 B								-23,81%
SA 2A								+32,31%
SA 2B								-12,54%
SA 2C								-52,97%
SA 3								+25,08%
SA 4								+10,14%
SA 5								-5,57%

Hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym: ewolokumab + statyny vs. ezetymib + statyny

W przedstawionej analizie wrażliwości dla chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym w porównaniu EVO + statyny vs. EZE + statyny największy wpływ na wynik miała zmiana stóp dyskontowych (SA2), gdzie wpływ na ICUR wyniósł +33,01%, -14,68 % oraz -53,67% względem wartości z analizy podstawowej. Długość leczenia zredukowana do 10 lat również znacząco wpłynęła na wartość wskaźnika ICUR, która to wzrosła o 30,89%.

Tabela 39 Wyniki SA w populacji SP (porównanie dodatkowe)

Scenariusz	EVO + statyny		EZE + statyny		Wyniki inkrementalne			ΔICUR vs. BC
	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Δ kosztów	Δ QALY	ICUR	
BC								-
SA 1 B								-25,12%
SA 2A								+33,01%
SA 2B								-14,68%
SA 2C								-53,67%
SA 3								+30,89%
SA 4								-7,75%

Hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym: ewolokumab vs. brak leczenia

W przedstawionej analizie wrażliwości dla chorych z nietolerancją statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym w porównaniu EVO vs. brak leczenia największy wpływ na wynik miała zmiana stóp dyskontowych (SA2), gdzie wpływ na ICUR wyniósł +28,51%, -10,90 % oraz -47,81% względem wartości z analizy podstawowej. Zmiana długości leczenia na 10 lat również znacząco wpłynęła na wartość wskaźnika ICUR, która to wzrosła o 20,53%.

Tabela 40 Wyniki SA w populacji SI+SP

Scenariusz	EVO + statyny		brak leczenia		Wyniki inkrementalne			ΔICUR vs. BC
	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Δ kosztów	Δ QALY	ICUR	
BC								-
SA 1								-8,70%
SA 2A								+28,51%
SA 2B								-10,90%
SA 2C								-48,81%
SA 3								+20,53%

Hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym: ewolokumab + statyny vs. ezetymib

W przedstawionej analizie wrażliwości dla chorych z nietolerancją statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym w porównaniu EVO + statyny vs. EZE w monoterapii największy wpływ na wynik miała zmiana stóp dyskontowych (SA2), gdzie wpływ na ICUR wyniósł +29,47%, -13,24 % oraz -49,89% względem wartości z analizy podstawowej. Skrócenie czasu leczenia do 10 lat również znacząco wpłynęło na wartość wskaźnika ICUR, która to wzrosła o 27,31%.

Tabela 41 Wyniki SA w populacji SI+SP (porównanie dodatkowe)

Scenariusz	EVO + statyny		EZE w monoterapii		Wyniki inkrementalne			ΔICUR vs. BC
	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Δ kosztów	Δ QALY	ICUR	
BC								-
SA 1								-7,38%
SA 2A								+29,47%
SA 2B								-13,24%
SA 2C								-49,89%
SA 3								+27,31%

Analiza Probabilistyczna

Dodatkowo w analizie wnioskodawcy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie tej parametry wybrano losowo z ich rozkładów, a następnie poddano je symulacji z 1000 iteracji, aby ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy. Oceniono wpływ następujących parametrów:

- ✓ koszty stanów zdrowotnych
- ✓ wartości użyteczności
- ✓ względna redukcja stężenia cholesterolu LDL
- ✓ wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Wyniki analizy probabilistycznej dla wszystkich rozważanych wariantów mieściły się w prawym górnym rogu wykresu wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania ewolokumabu w porównaniu z przyjętymi komparatorami (szczegółowe wyniki dostępne w AE wnioskodawcy w poszczególnych podrozdziałach rozdz. 7).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK/NIE	Przedstawiono zarówno wyniki analizy kosztów użyteczności jak i kosztów efektywności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni, co jest zasadne ponieważ aby ująć wszystkie koszty i efekty związane z zagadnieniem. Szczegółowy komentarz dotyczący horyzontu czasowego znajduje się w <i>rozd. 5.3.1</i> .
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Ze względu na przyjęty horyzont analizy koszty i efekty analizy wymagały ekstrapolacji, szczegółowy komentarz znajduje się w <i>rozd. 5.3.1</i> -
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono, zarówno dane z publikacji jak i dane niepublikowane uzyskane od wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę jednokierunkową oraz probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W przedłożonej wraz z wnioskiem o objęcie refundacją analizie ekonomicznej przyjęto różne skuteczności dla ocenianej interwencji w analogicznych populacjach. Rozbieżność ta wyniknęła z wyłączenia efektu placebo w porównaniu ze statynami. W przypadku porównania z ezetymibem ze względu na przyjętą metodykę przeprowadzenia badania nie było możliwe wyłączenia efektu placebo. Pomimo faktu, iż w efekcie powyższych założeń w AE wnioskodawcy przedstawiono różne efekty terapii ewolokumabem w tej samej populacji w zależności od wybranego komparatora, w przyjętej metodologii nie stwierdzono błędów, a obserwowane różnice wynikają jedynie z uwzględnienia dla porównania EVO z kontynuacją statyn, korekty uzyskanych efektów o efekt placebo.

Ponadto wątpliwości może budzić fakt przyjęcia skuteczności EZE dla populacji FH w oparciu o wyniki z badania LAPLACE-2. W analizie wnioskodawcy przedstawiono wytłumaczenie, iż „w przypadku populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną w badaniu RUTHERFORD-2 nie ma możliwości wydzielenia wyników dla ezetymibu – chorzy leczeni byli statynami ± ezetymibem i ewolokumabem lub placebo”. W świetle przedstawionej argumentacji oraz faktycznego braku dowodów, które umożliwiłyby wykonanie tego porównania we wnioskowanej populacji, jak również faktu, iż obie hipercholesterolemie mają jednakowe podłoże – genowe i należą do grupy hipercholesterolemii pierwotnych, należy uznać założenie wnioskodawcy za prawidłowe. Jednocześnie należy pamiętać, iż założenie to ogranicza wiarygodność wyników uzyskanych dla tego porównania w populacji FH, przy czym EZE jest tu jedynie komparatorem dodatkowym.

Wątpliwości może także budzić fakt, iż badania na których oparto model o dożywni horyzoncie trwały jedynie 12 tygodni. Ekstrapolowanie badań o krótkim horyzoncie na horyzont dożywni obniża wiarygodność analizy. W analizie przyjęto dożywni horyzont czasowy co poparto stwierdzeniem, iż ryzyko sercowo-naczyniowe i wyniki zdrowotne są istotne w całym okresie życia pacjenta. Dożywni horyzont czasowy pozwala na uwzględnienie wszystkich kosztów i korzyści związanych z leczeniem. Wątpliwości mógłby wzbudzić fakt, że całkowity horyzont modelu obejmował aż 120 lat, jednak zważywszy, iż prawdopodobieństwo przeżycia wykluczyło w praktyce możliwość tak długiego przebywania w modelu, przyjęty horyzont nie wpływa na wyniki z analizy. Podczas weryfikacji zwrócono uwagę na budowę modelu, która to uwzględniła wiele możliwych

w rzeczywistości stanów w tym stany łączone, przez co model dokładniej odwzorowuje rzeczywistość. Przyjęta metodologia wiązała się z budową modelu o wysokim poziomie skomplikowania, na co również zwrócono uwagę podczas wstępnej weryfikacji prowadzonej przez NICE.

W początkowej fazie weryfikacji wątpliwości wzbudziło przyjęcie założenia o braku dekrementu użyteczności wynikającego z różnicy w drodze podania EVO i komparatorów. EVO podawany jest bowiem jako iniekcja podskórna co 14 dni, natomiast EZE czy statyny są podawane doustnie, codziennie. Zmniejszenie częstotliwości podania leku może pozytywnie wpływać na jakość życia pacjenta oraz na *compliance*, warto jednak zwrócić uwagę, iż sama droga podania EVO w iniekcji s.c. może obniżać jakość życia pacjenta. Wnioskodawca wyjaśnił jednakże, iż EVO jest podawany w samowstrzykiwaczu łatwym w użyciu. Biorąc pod uwagę powyższe oraz rzadszą konieczność podawania EVO analitycy Agencji przychylają się do zasadności przyjętego przez Wnioskodawcę założenia, iż różnica w drogach podania nie powoduje różnic w użytecznościach pomiędzy lekami.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wprowadzone do modelu koszty uwzględnionych stanów nie zostały oszacowane na podstawie kosztów wyceny procedur stosowanych w momencie złożenia wniosku, lecz na podstawie ostatecznych kosztów stanów uwzględnionych w ocenianych wcześniej przez Agencję analizach dla produktów leczniczych: Lantus, Levremir, Januvia, Invokana. Ponadto wykorzystano koszty wskazane w publikacjach: *Grzeszczak 2012* i *Szurlo 2011*. Przyjęta metodologia znacznie utrudnia weryfikację, gdyż nie odwołuje się do kosztów szczegółowych, a jedynie do oszacowań kosztów stanów z innych modeli. Przyjęte koszty skorygowano o współczynnik inflacji, jednak biorąc pod uwagę, iż oszacowania zastosowane w analizach z lat poprzednich oparte były na komunikatach Prezesa NFZ oraz obwieszczeniach Ministra Zdrowia wydawanych w większości pod koniec roku 2013 oraz na początku roku 2014, przyjmowanie wartości z tego okresu i korygowanie ich, w przypadku kiedy dostępne są zarówno na stronie NFZ jak i MZ aktualne obwieszczenia i komunikaty może potencjalnie skutkować uwzględnieniem nieprawidłowych wartości wyjściowych a tym samym niewłaściwego kosztu całkowitego danego stanu.

Dodatkowo w analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich, co może wiązać się z nie doszacowaniem sumy kosztów wynikających z terapii, jednak przyjęcie powyższego postępowania można uznać za konserwatywne, ze względu na fakt, iż potencjalnie koszty pośrednie w ramieniu komparatora byłyby wyższe.

Ponadto badania, na których oparto przedmiotową AE są badaniami trwającym zaledwie 12 tygodni, zatem wątpliwość co do wiarygodności analizy może także budzić fakt, iż wyniki z badania krótkoterminowego ekstrapolowano na dożywni horyzont analizy ekonomicznej. Jednak w związku z brakiem badań przeprowadzonych w dłuższym okresie obserwacji w przedmiotowych populacjach uzasadnione jest zastosowanie podejście. Również wyniki 2 badań OSLER o ok. rocznym okresie obserwacji zdają się potwierdzać uzyskane w uwzględnionych badaniach wyniki dot. skuteczności (autorzy tych badań wskazują, iż dodanie EVO do standardowej terapii znacząco obniża stężenie LDL-C względem stosowania samej SOC).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy podczas tworzenia modelu przeprowadzono test trafności fasadowej, walidację wewnętrzną, walidację krzyżową, a także walidację zewnętrzną. W ramach walidacji wewnętrznej model został przekazany firmie zewnętrznej w celu sprawdzenia poprawności obliczeń i spójności wyników. Odnaleziono nieliczne błędy i wprowadzono niezbędne poprawki. Podczas walidacji krzyżowej porównano wykonany model z modelem wykonanym w programie TreeAge. W ramach walidacji zewnętrznej wykonano porównanie względnej redukcji ryzyka dla zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych i niezakończonych zgonem. Znaczna część walidacji prowadzona była podczas tworzenia modelu centralnego, nie zaś podczas dostosowywania modelu dedykowanego do przedłożonego wniosku o objęcie refundacją. W związku z powyższym zachodzić może obawa czy model dedykowany został właściwie zwalidowany. Niemniej jednak niespójności odnalezione przez Agencję, o których poinformowano w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, zostały przez wnioskodawcę poprawione, bądź wyjaśnione. Przeprowadzona walidacja zewnętrzna polegała na wyszukaniu innych modeli oceniających opłacalność leczenia ewolokumabem. Przeszukano następujące bazy: MEDLINE (PubMed), EMBASE (Biomedical Answers), the Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD) oraz Cost-effectiveness Analysis Registry. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych dla ewolokumabu.

W ramach weryfikacji walidacji zewnętrznej Agencji przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania wnioskowanej technologii w ocenianym wskazaniu. Nie odnaleziono rekomendacji dla przedmiotowej technologii. Przeprowadzono także walidację wewnętrzną polegającą na sprawdzaniu poprawności funkcjonowania modelu, a także wprowadzonych danych. W wyniku powyższego nieprawidłowości nie stwierdzono. W piśmie informującym o niespełnieniu wymagań minimalnych zwrócono się z prośbą udostępnić model wykonanego w programie TreeAge. W odpowiedzi otrzymano informację, iż walidacja krzyżowa prowadzona była w początkowym etapie tworzenia modelu. W wyniku czego model w programie TreeAge nie był rozwijany i nie jest dostępna wersja modelu odpowiadająca przekazanemu wraz z wnioskiem o objęcie refundacją modelowi wykonanemu w programie MS Excel.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wnioskowanie z przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla ewolokumabu. Podczas wyszukiwania Agencji również nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących produktu leczniczego Rephata, jak również rekomendacji refundacyjnych dla tej technologii. Odnaleziono jednak informację, iż obecnie trwa proces oceny ewolokumabu przez NICE (spodziewana data publikacji rekomendacji to kwiecień 2016 r.). Według wstępnych informacji model oceniany w Wielkiej Brytanii, tożsamo z przedłożonym przez wnioskodawcę, jest kohortowym modelem o horyzoncie dożywotnym oraz cyklem równym 1 rok. W komentarzach zwrócono uwagę, iż nie wyjaśniono doboru wszystkich stanów modelu, co jest przyczyną rozbieżności pomiędzy ocenianym modelem, a modelami wcześniej ocenianymi przez NICE. Niemniej jednak w analizie wnioskodawcy jako wyjaśnienie przyjętej metodologii powołano się na publikację *Ara 2015*, będącej przeglądem analiz dotyczących ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dodatkowo ze względu na możliwość zdarzeń nawracających uwzględniono stany połączone. NICE zwróciło także uwagę na poziom skomplikowania modelu, poddając pod rozwagę zasadność wprowadzenia tak skomplikowanych oszacowań.

W wersji papierowej analizy nie podano wartości prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami uwzględnionymi w modelu. Podano jedynie założenie, iż prawdopodobieństwo przejścia z połączonego stanu zdrowia określone jest przez maksymalne z przejść pojedynczych stanów zdrowia. Brak szczegółowych danych dotyczących prawdopodobieństw przejść oraz wskazania materiałów źródłowych, na których oparto przedłożony model, utrudnia weryfikację modelu.

W modelu dołączonym do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu zidentyfikowano rozbieżność pomiędzy skutecznością ocenianej interwencji w zależności od przyjętego komparatora. Powyższe wynikało z wyłączenia efektu placebo w porównaniu EVO + kontynuacja leczenia statynami vs. PLC + kontynuacja leczenia statynami, co ze względu na rozbieżność metodologii badań, z których zaimplementowano wyniki, nie było możliwe w przypadku porównania EVO vs. EZE.

Wątpliwości mógł także wzbudzić fakt przyjęcia skuteczności EZE dla populacji FH w oparciu o wyniki z badania LAPLACE-2. Wnioskodawca przedstawił następujące wytłumaczenie „w przypadku populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną w badaniu RUTHERFORD-2 nie ma możliwości wydzielenia wyników dla ezetymibu – chorzy leczeni byli statynami ± ezetymibem i ewolokumabem lub placebo”. Uwzględniając powyższe wyjaśnienie oraz fakt, iż obie hipercholesterolemie mają podłoże genowe i należą do grupy hipercholesterolemii pierwotnych, przyjęte założenie należy uznać za prawidłowe. Przy czym przedmiotowe założenie stanowi ograniczenie wiarygodności ocenianej AE, dla porównania w którym jest stosowane tj. z dodatkowym komparatorem jakim jest EZE.

Dodatkowo wątpliwości może również budzić fakt, iż w populacji z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym w przedłożonym modelu przyjęto założenie, iż EVO i EZE są stosowane wyłącznie monoterapii (zgodnie z wersją papierową przedłożonej AE). Powyższe nie jest zgodne z kryteriami włączenia do badania GAUSS-2, które zezwalają na stosowanie statyn w niskich dawkach. W charakterystyce wyjściowej pacjentów w tym badaniu podano, iż terapię obniżającą cholesterol przyjmowało ok. 30% pacjentów w każdej z grup, w tym 17-20% chorych przyjmowało terapię statynami. Warto jednak zwrócić uwagę, iż statyny mogły być

przyjmowane jedynie w niskich dawkach określonych w kryteriach włączenia (ATO \leq 70 mg, SIM, prawastatyna, lowastatyna \leq 140 mg, ROZ \leq 35 mg, fluwastatyna \leq 280 mg). W związku z powyższym wyniki porównania EVO vs EZE w populacji SI+SP są w rzeczywistości wynikami porównania stosowania tychże leków w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi, w tym statynami w niskich dawkach, co jest zgodne z treścią odnalezionych wytycznych postępowania terapeutycznego (szczegółowy komentarz znajduje się w *rozdz. 3.6.*) Ponadto w wyniku analizy przedłożonego modelu AE, stwierdzono, iż w powyższej populacji koszt statyn jest również uwzględniany.

Należy również zwrócić uwagę, iż w ramach AE wnioskodawca dla populacji SI+SP uznał, iż EZE stanowi jedynie komparator dodatkowy, co jest niezgodne z wyborem komparatora w przedłożonej AKL, gdzie EZE jest jedyną technologią alternatywną przyjętą ww. populacji.

Ograniczenie wiarygodności AE stanowi także przeprowadzona ekstrapolacja danych z badań trwających 12 tygodni na horyzont dożywności. Przyjęty w modelu horyzont obejmował 120 lat, jednak w efekcie zaimplementowania prawdopodobieństw przeżycia, w symulacji nie osiągnięto tak długiego horyzontu, a zatem powyższe nie miało wpływu na wyniki z analizy.

W AE wnioskodawcy przyjęto założenie o takiej samej użyteczności formy podania EVO oraz EZE. EZE oraz statyny są podawane doustnie, natomiast EVO w formie iniekcji *s.c.*, dlatego założenie to może budzić wątpliwości, jednak biorąc pod uwagę częstotliwość podania obu leków, EZE podawany codziennie, a EVO co 14 dni, a dodatkowo EVO podawany jest w przy użyciu łatwego w użyciu wstrzykiwacza, przyjęte założenie o takiej samej wartości użyteczności uznano za poprawne.

Koszty stanów zdrowia uwzględnione w modelu oszacowane zostały natomiast na podstawie kosztów stanów zdrowia uwzględnionych w ocenianych wcześniej przez Agencję analizach dla produktów leczniczych: Lantus, Levemir, Januvia, Invokana. Wykorzystano także koszty wskazane w publikacjach *Grzeszczak 2012* i *Szmarło 2011*. Biorąc pod uwagę, iż dostępne są zarówno na stronie NFZ jak i MZ aktualne obwieszczenia i komunikaty, korzystanie z wyników oszacowań opartych na komunikatach Prezesa NFZ oraz obwieszczeniach Ministra Zdrowia wydawanych w większości pod koniec roku 2013 oraz na początku roku 2014, a następnie korygowanie ich o współczynnik inflacji, stanowi ograniczenie wiarygodności ocenianej AE.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) przedstawionej przez Wnioskodawcę była ocena konsekwencji podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku we wskazaniach:

- hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (STA) - populacja FH;
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii STA u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym - populacja SP;
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji STA u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym - populacja SP+SI.

Perspektywa

- płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
- wspólna (płatnika publicznego i pacjenta);

Horyzont czasowy

W AWB Wnioskodawcy przyjęto 5-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2017-2021. Jako uzasadnienie przyjęcia horyzontu przekraczającego okres obowiązywania decyzji refundacyjnej wskazano przewidywane powolne rozprzestrzenianie się innowacyjnej technologii lekowej, w tym edukację lekarzy i pacjentów oraz rzeczywiste stosowanie ewolokumabu (EVO) w bardzo precyzyjnie zdefiniowanej populacji chorych.

Kluczowe założenia

W AWB rozważano 2 scenariusze:

- **scenariusz istniejący** zakładający brak finansowania ze środków publicznych EVO w populacji chorych z hipercholesterolemią;
- **scenariusz nowy** zakładający finansowanie ze środków publicznych EVO w populacjach chorych z:
 - hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii STA;
 - hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii STA, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym;
 - hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji STA, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

Oba scenariusze analizowano w 3 wariantach: minimalnym, podstawowym i maksymalnym. Scenariusze różniły się między sobą liczebnością populacji docelowej. Założenia dot. oszacowania populacji w scenariuszach skrajnych zostały opisane w AWB wnioskodawcy w *rozdz.: 2.6.1.1 (FH), 2.6.2.1(SP) i 2.6.3.1 (SP+SI)*.

W ramach scenariusza istniejącego jako koszty różniące AWB Wnioskodawcy uwzględniono wydatki związane z refundacją ezetimibu oraz leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Oszacowanie kosztów leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych przeprowadzono na podstawie wyników modelu AE Wnioskodawcy w 5 letnim horyzoncie czasowym przy braku uwzględnienia dyskontowania i z założeniem równomiernego rozkładu kosztów w kolejnych latach. W ramach scenariusza nowego jako koszty różniące AWB Wnioskodawcy

uwzględniono dodatkowo wydatki związane z refundacją EVO. Zgodnie z *ChPL Repatha* lek ten jest dostarczany w postaci półautomatycznych wstrzykiwaczy do samodzielnego stosowania przez chorych i jego podanie nie wymaga specjalnego monitorowania, w związku z czym w AWB nie uwzględniono kosztów związanych z podaniem wnioskowanej technologii lekowej. Przyjęto założenie, iż pozostałe ponoszone przez NFZ wydatki związane z leczeniem hipercholesterolemii w analizowanych populacjach (w tym refundacja STA) nie różnicują scenariusza nowego i istniejącego, w związku z czym nie będą wpływać na wnioskowanie analizy.

Ewolokumab nie jest aktualnie refundowany w Polsce. W związku z niedawną rejestracją wnioskowanej technologii lekowej przez EMA (17.07.2015) w AWB Wnioskodawcy w scenariuszu aktualnym przyjęto, iż lek nie jest aktualnie stosowany u chorych z hipercholesterolemią w Polsce.

Produkt leczniczy Ezetrol (Ezetymib, EZE) jest refundowany w Polsce w leczeniu pacjentów z poziomem LDL > 130 mg/dl utrzymującym się pomimo terapii STA w przypadku:

- stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej);
- stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej;

W związku z powyższym Wnioskodawca przyjął, iż dla populacji FH i SP komparatorami będą: kontynuacja terapii STA, oraz jako komparator dodatkowy leczenie skojarzone EZE + STA. Odsetki pacjentów leczonych STA oraz terapią skojarzoną EZE + STA, ze względu na brak innych wiarygodnych źródeł, dla obydwu populacji (FH i SP) ustalono na podstawie danych z rejestru chorych na FH¹⁰.

U pacjentów leczonych w ramach scenariusza istniejącego terapią skojarzoną EZE + STA (populacje FH i SP), w scenariuszu nowym stosowane jest leczenie skojarzone EVO + STA. Zmiana leczenia z EZE na EVO będzie następowała stopniowo, w tempie 20% rocznie (arbitralne założenie Wnioskodawcy).

Zgodnie z założeniami AWB Wnioskodawcy, docelową populację SP+SI stanowią pacjenci z *nietolerancją STA*, u których nie jest możliwe dalsze leczenie STA nawet w najniższych dawkach. W związku z tym, w scenariuszu istniejącym pacjenci nie otrzymują żadnego aktywnego leczenia farmakologicznego, natomiast w scenariuszu nowym stosowana jest wyłącznie wnioskowana technologia lekowa. W związku z powyższym w scenariuszu istniejącym populacja SP+SI nie generuje kosztów związanych z zużyciem STA.

W AWB Wnioskodawcy przyjęto, iż wszyscy pacjenci ze zdiagnozowaną FH są leczeni STA. W związku z brakiem uwzględnienia kosztu STA jako kosztu różniącego analizowane scenariusze, powyższe założenie Wnioskodawcy wpływa jedynie na liczebność populacji FH kwalifikującej się do leczenia EVO.

Wartości parametrów wykorzystanych przy szacowaniu liczebności pacjentów z zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (populacje SP i SP+SI) zaczerpnięto z badania *PONS 2011*, do którego włączano osoby w wieku 45-64 lata. Wnioskodawca wskazuje, iż w tej grupie wiekowej częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych jest wyższa niż w populacji ogólnej, w związku z czym przyjęte podejście należy uznać za konserwatywne.

Nietolerancję STA zdefiniowano na podstawie stanowiska eksperckiego (*Banach 2015*) jako: *nietolerancję co najmniej 2 statyn, w tym co najmniej 1 w najniższej średniej dawce i co najmniej 1 niezależnie od dawki*. Podobną definicję nietolerancji STA przedstawiono w opinii eksperta klinicznego ([REDACTED]).

W modelu AWB nie uwzględniono możliwości zaprzestania leczenia przez pacjenta, który został zakwalifikowany do terapii EVO. Leczenie hipercholesterolemii ma charakter przewlekły w związku z czym powyższe założenie Wnioskodawcy jest prawidłowe. Powyższe założenie znajduje również uzasadnienie w badaniach klinicznych włączonych do AKL Wnioskodawcy. Większość z nich ukończyło 90-100% pacjentów z grupy leczonej EVO.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją i kwalifikacja do grupy

Wnioskodawca zakłada objęcie wnioskowanej technologii refundacją poprzez umieszczenie jej na „*Wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*”, wydawanego świadczeniobiorcom za opłatą ryczałtową w zakresie wnioskowanych wskazań: FH, SP oraz SP+SI

Zaproponowany przez wnioskodawcę koszt terapii EVO spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej. Produkt leczniczy Repatha, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga bowiem stosowania dłużej niż 30 dni, natomiast miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu

¹⁰ Dane uzyskane od [REDACTED], liczba pacjentów w rejestrze [REDACTED]

finansowania przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. (87,50 PLN) i wynosi [redacted] [redacted] odpowiednio w przypadku opakowań 1 wstrzykiwacz i 2 wstrzykiwacze.

Wnioskodawca zaproponował finansowanie produktu leczniczego Repatha w ramach nowej grupy limitowej. W uzasadnieniu wskazał, iż aktualnie nie ma grupy limitowej, w której byłyby substancje czynne o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie, ale zbliżonym mechanizmie działania. Szczegółowe informacje dotyczące kwalifikacji do grupy limitowej znajdują się w rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** AWA.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W AWB Wnioskodawcy oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono oddzielnie dla każdej z 3 populacji. W tym celu wykorzystano dostępne dane epidemiologiczne, rejestry chorych, opinie ekspertów klinicznych i dane sprzedażowe. Wartości części parametrów oszacowano arbitralnie. W poniższej tabeli przedstawiono parametry uwzględnione w obliczeniach liczebności poszczególnych populacji. Szczegółowe informacje dotyczące metodologii szacowania wielkości grup znajdują się w AWB Wnioskodawcy (rozdz.: 2.2.1.1 i 2.6.1 [FH], 2.2.1.2 i 2.6.2 [SP], 2.2.1.3 i 2.6.3 [SP+SI]).

Tabela 43. Parametry uwzględnione podczas szacowania populacji docelowej

Parametr	Wartość	Źródło
Pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL\geq160 mg/dl pomimo intensywnej terapii STA (FH)		
Wiekość populacji Polski	38,5 mln	Dane GUS – stan na 2014 r.
Całkowita liczba chorych z FH w Polsce	[redacted]	niepublikowane wyniki badania [redacted] ¹¹
Odsetek chorych z zdiagnozowaną FH w Polsce	4%	badanie <i>Nordestgaard 2013</i> ¹²
Odsetek chorych z FH i stężeniem LDL \geq 160	[redacted]	Rejestr chorych na FH ¹³
Tempo wysycania rynku lekami z grupy inhibitorów PCSK-9	rok 1 – 10% rok 2 – 20% rok 3 – 40% rok 4 – 80% rok 5 – 100%	Arbitralne założenie Wnioskodawcy
Jednoczesna refundacja 3 różnych preparatów z grupy inhibitorów PCSK-9	33% udział EVO	
Sposób leczenia pacjentów z FH i stężeniem LDL \geq 160	[redacted]	Rejestr chorych na FH ⁶
Przejmowanie rynku EZE przez EVO	20% rocznie	Arbitralne założenie Wnioskodawcy
Pacjenci z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL\geq160 mg/dl pomimo intensywnej terapii STA, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP)		

¹¹ Opracowanie dotyczące FH w Polsce na podstawie badań: Pol-Monica Warszawa, Pol-Monica Kraków, WOBASZ I, HAPIEE, HAPIEE Pilot i NATPOL 2011;

¹² Badanie dotyczące wykrywalności FH. Nie było prowadzone na terenie Polski, w związku z czym założono, iż ze względu na podobną sytuację demograficzną i zdrowotną, poziom zdiagnozowania FH w Polsce jest zbliżony do Słowacji;

¹³ Dane uzyskane od [redacted], liczba pacjentów w rejestrze [redacted]

Parametr	Wartość	Źródło
Całkowita liczba pacjentów z hipercholesterolemią leczonych wysokimi dawkami STA ¹⁴	rok 1 – 441 442 rok 2 – 479 342 rok 3 – 517 242 rok 4 – 555 142 rok 5 – 593 042	Wynik modelowania w programie GRETL wersja 1.10.1 na podstawie danych sprzedażowych NFZ z lat 2008-2014
Odsetek chorych leczonych lekami obniżającymi stężenie cholesterolu po zdarzeniu sercowo-naczyniowym ¹⁵	29,60%	badanie <i>POLish-Norwegian Study (PONS 2011)</i> ¹⁶
Odsetek chorych ze stężeniem LDL \geq 160 po zdarzeniu sercowo-naczyniowym	7,92%	
Tempo wysycania rynku lekami z grupy inhibitorów PCSK-9	rok 1 – 10% rok 2 – 20% rok 3 – 40% rok 4 – 80% rok 5 – 100%	Arbitralne założenie Wnioskodawcy
Jednoczesna refundacja 3 różnych preparatów z grupy inhibitorów PCSK-9	33% udział EVO	
Oszacowanie ilości chorych leczonych EZE, niezależnie od wskazania	rok 1 – 8 961 rok 2 – 10 355 rok 3 – 12 038 rok 4 – 14 010 rok 5 – 16 271	Wynik modelowania w programie GRETL wersja 1.10.1 na podstawie danych sprzedażowych NFZ z lat 2010-2014
Odsetek chorych z FH i stężeniem LDL \geq 130 (wskazanie refundacyjne EZE)		ww. rejestr chorych na FH
Odsetek chorych leczonych EZE + STA i stężeniem LDL \geq 160 wśród chorych leczonych EZE + STA i stężeniem LDL \geq 130		
Przejmowanie rynku EZE przez EVO	20% rocznie	Arbitralne założenie Wnioskodawcy
Pacjenci z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL\geq160 mg/dl w przypadku nietolerancji STA, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP+SI)		
Całkowita liczba chorych leczonych STA	rok 1 – 2 679 287 rok 2 – 2 767 030 rok 3 – 2 854 774 rok 4 – 2 942 518 rok 5 – 3 030 262	Wynik modelowania w programie GRETL wersja 1.10.1 na podstawie danych sprzedażowych NFZ z lat 2008-2014 ¹⁷
Odsetek chorych z nietolerancją STA ¹⁸	6%	wyniki badania <i>Hovingh 2015</i>
Odsetek chorych u których nie jest możliwe stosowanie STA	2,9%	
Odsetek chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym, niezależnie od stosowanego leczenia obniżającego cholesterol	10,35%	badanie <i>POLish-Norwegian Study (PONS 2011)</i>
Odsetek chorych ze stężeniem LDL \geq 160 po zdarzeniu sercowo-naczyniowym niezależnie od stosowanego leczenia obniżającego cholesterol	11,76%	

¹⁴ Zgodnie z wytycznymi ACC/AHA 2013, jako wysoką przyjęto: dawkę rosuwastatyny \geq 20 mg/dzień, dawkę atorwastatyny \geq 40 mg/dzień, dawkę symwastatyny \geq 80 mg/dzień. Zgodnie z najnowszym obwieszczeniem MZ symwastatyna w dawce 80 mg nie jest aktualnie refundowana;

¹⁵ Zdefiniowane jako: udar mózgu, choroba wieńcowa, dławica piersiowa i/lub zawał mięśnia sercowego;

¹⁶ Celem badania było przeprowadzenie obszernych kwestionariuszy w badanej populacji za pomocą których oceniano: czynniki zdrowia, zachorowalność i umieralność m.in. na choroby układu sercowo-naczyniowego. Populacja w wieku 45-64, N=13 172.

¹⁷ Przyjęto założenie o przyjmowaniu przez pacjenta 1 tabletki dziennie.

¹⁸ Nietolerancję STA zdefiniowano na podstawie zaleceń międzynarodowego Forum Ekspertów Lipidowych (*Banach 2015*) jako: nietolerancję co najmniej 2 statyn, w tym co najmniej 1 w najniższej średniej dawce i co najmniej 1 niezależnie od dawki.

Parametr	Wartość	Źródło
Tempo wysycania rynku lekami z grupy inhibitorów PCSK-9	rok 1 – 10% rok 2 – 20% rok 3 – 40% rok 4 – 80% rok 5 – 100%	Arbitralne założenie Wnioskodawcy
Jednoczesna refundacja 3 różnych preparatów z grupy inhibitorów PCSK-9	33% udział EVO	

W trakcie szacowania liczebności wszystkich analizowanych populacji (FH, SP i SP+SI) przyjęto arbitralne założenia:

- o stopniowym wysycaniu rynku lekami z grupy inhibitorów PCSK-9 w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego w tempie: 10%, 20%, 40%, 80% i 100%;
- o jednoczesnej pozytywnej decyzji refundacyjnej dla 2 innych leków z grupy inhibitorów PCSK-9 w związku z czym udział EVO będzie wynosił 33%.

W AWB Wnioskodawcy jako możliwe komparatory dla populacji FH i SP przyjęto terapię STA oraz skojarzone leczenie STA i EZE. Jest to podejście zgodne z aktualnymi wskazaniem refundacyjnymi EZE w Polsce. Po oszacowaniu wielkości poszczególnych populacji docelowych, dla podgrup FH i SP obliczono liczbę pacjentów leczonych poszczególnymi komparatorami w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego. Założono, iż wszyscy chorzy leczeni w scenariuszu istniejącym STA, w scenariuszu nowym docelowo będą stosowali leczenie skojarzone EVO + STA, natomiast chorzy leczeni w scenariuszu istniejącym terapią skojarzoną EZE + STA będą w scenariuszu nowym stopniowo przechodzić na terapię skojarzoną EVO + STA. Zmiana leczenia z EZE na EVO będzie następowała w tempie 20% rocznie.

Przy szacowaniu całkowitej liczby chorych leczonych STA (etap obliczania wielkości populacji SP+SI) przyjęto założenie, iż pacjenci przyjmują jedną tabletkę STA dziennie.

Przy szacowaniu całkowitej liczby chorych z hipercholesterolemią leczonych wysokimi dawkami STA (etap obliczania wielkości populacji SP) przyjęto założenie, iż pacjenci będą przyjmować jedną tabletkę STA dziennie. W związku z tym w obliczeniach uwzględniono jedynie dane sprzedażowe preparatów zawierających zdefiniowaną wysoką dawkę STA w pojedynczej tabletce. Zgodnie z wytycznymi ACC/AHA 2013, jako wysoką przyjęto: dawkę rosuwastatyny ≥ 20 mg/dzień, dawkę atorwastatyny ≥ 40 mg/dzień, dawkę symwastatyny ≥ 80 mg/dzień. Zgodnie z najnowszym obwieszczeniem MZ symwastatyna w dawce 80 mg nie jest aktualnie refundowana. W oszacowaniach AWB wnioskodawcy wykorzystano dane sprzedażowe NFZ z lat 2008-2014, okresu gdy symwastatyna w dawce 80 mg była refundowana. Wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości z uwzględnieniem aktualnego stanu (braku refundacji symwastatyny w ww. dawce).

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty ewolokumabu;
- koszty ezetymibu;
- koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych;

W AWB Wnioskodawcy przyjęto założenie, iż pozostałe koszty związane z leczeniem hipercholesterolemii w analizowanych populacjach (w tym związane z refundacją leczenia STA populacji FH i SP) nie różnicują scenariusza istniejącego i nowego, a w związku z tym nie wpływają na wnioskowanie analizy.

Koszty ewolokumabu

Koszt wnioskowanej technologii lekowej został oszacowany na podstawie ceny przekazanej przez Wnioskodawcę. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Ceny opakowań ewolokumabu (Repatha) uwzględnione w AWB Wnioskodawcy [zł]

Prezentacja	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty NFZ	Wysokość dopłaty pacjenta
Repatha, 140 mg 1 wstrzykiwacz					
Repatha, 140 mg 2 wstrzykiwacze					

Wnioskodawca zaproponował również instrument RSS

Koszt ezetymibu

Koszt ezetymibu oszacowano na podstawie aktualnego na dzień składania wniosku obwieszczenia MZ z dnia 24 czerwca 2015 r. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Ceny opakowania ezetymibu (Ezetrol) uwzględnione w AWB Wnioskodawcy [zł]

Prezentacja	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty NFZ	Wysokość dopłaty pacjenta
Ezetrol, 10 mg x 28 tabl	143,74	143,74	30%	100,62	43,12

Koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych

Uwzględnione w AWB Wnioskodawcy koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych zaczerpnięto z modelu AE, przy uwzględnieniu 5-letniego horyzontu czasowego, tożsamego z horyzontem AWB. Zgodnie z zaleceniami AOTMiT nie uwzględniono dyskontowania. Założono równomierny rozkład kosztów w kolejnych latach. Oddzielnie oszacowano koszty dla scenariusza istniejącego i nowego. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46 Koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych [zł]

Stosowana terapia	Populacja FH	Populacja SP	Populacja SP+SI
<i>Scenariusz istniejący</i>			
STA/brak-STA	3 205	5 439	5 461*
STA+EZE	2 625	5 008	nd
<i>Scenariusz nowy</i>			
STA	3 205	5 439	5 461
STA+EZE	2 625	5 008	nd
STA+EVO/EVO	2 037	4 467	4 418*

* **Komentarz analityka Agencji:** W populacji SP+SI w scenariuszu istniejącym pacjenci nie otrzymują żadnego aktywnego leczenia farmakologicznego (brak-STA), natomiast w scenariuszu nowym są leczeni wyłącznie za pomocą wnioskowanej technologii lekowej (EVO).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	VI rok	V rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku					
FH	30	59	118	237	296
SP	345	749	1 618	3 469	4 632
SP+SI	31	65	133	275	354
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana					
FH	0	0	0	0	0
SP	0	0	0	0	0
SP+SI	0	0	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*					
FH	17	34	67	135	169
SP	272	577	1 208	2 502	3 208
SP+SI	31	65	133	275	354

* Pacjenci z populacji FH i SP stosujący w ramach scenariusza istniejącego terapię skojarzoną EZE + STA, w scenariuszu nowym będą stopniowo przechodzić na terapię skojarzoną EVO + STA (tempo 20% rocznie), natomiast wszyscy pacjenci z populacji FH i SP stosujący w ramach scenariusza istniejącego STA oraz wszyscy pacjenci z populacji SP+SI, w scenariuszu nowym będą przechodzić na leczenie EVO zgodnie z przyjętym przez Wnioskodawcę założeniami dotyczącymi przejmowania rynku przez wnioskowaną technologię lekową.

Wyniki AWB Wnioskodawcy przedstawiono oddzielnie dla każdej z 3 analizowanych populacji: FH, SP i SP+SI. W celu zwiększenia przejrzystości danych, w niniejszej AWA zamieszczono tylko oszacowania analizy z perspektywy NFZ. Wyniki analizy dla perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) znajdują się w AWB Wnioskodawcy (rozdz. 2.12.1.2 – populacja FH; 2.13.1.2 – populacja SP; 2.14.1.2 – populacja SP+SI). Przedstawione poniżej wyniki AWB odnoszą się do najbardziej prawdopodobnego wariantu liczebności poszczególnych populacji.

Populacja FH

W wariantcie analizy bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w populacji FH spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok.: 0,50 mln PLN, 0,99 mln PLN, 1,99 mln PLN, 3,97 mln PLN i 4,96 mln PLN w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariantcie analizy z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w populacji FH spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wszystkich wariantach analizy AWB Wnioskodawcy największą składową wydatków inkrementalnych stanowią koszty refundacji preparatu Repatha. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet, perspektywa NFZ, chorzy z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii STA (populacja FH)

Kategoria kosztów	bez RSS [tys. zł]					z RSS [tys. zł]				
	I rok	II rok	III rok	VI rok	V rok	I rok	II rok	III rok	VI rok	V rok
Scenariusz istniejący										
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	106,6	213,2	426,4	852,8	1 066	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy										
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	603	1 205	2 412	4 824	6 030	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne										
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	496,4	992,8	1 985,6	3 971,1	4 963,9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Populacja SP

W wariantcie analizy bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w populacji SP spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok.: 8,08 mln PLN, 17,12 mln PLN, 35,83 mln PLN, 74,19 mln PLN i 95,06 mln PLN w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariantcie analizy z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w populacji SP spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok.: ██████████ PLN w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wszystkich wariantach analizy AWB Wnioskodawcy największą składową wydatków inkrementalnych stanowią koszty refundacji preparatu Repatha. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet, perspektywa NFZ, chorzy z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii STA, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (populacja SP)

Kategoria kosztów	bez RSS [tys. zł]					z RSS [tys. zł]				
	I rok	II rok	III rok	VI rok	V rok	I rok	II rok	III rok	VI rok	V rok
<i>Scenariusz istniejący</i>										
Koszty wnioskowanego leku	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty pozostałe	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty sumaryczne	1 956	4 263,5	9 242,2	19 939	26 772,6	██████	██████	██████	██████	██████
<i>Scenariusz nowy</i>										
Koszty wnioskowanego leku	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty pozostałe	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty sumaryczne	10 034,6	21 383,2	45 074,8	94 126,7	121 830,6	██████	██████	██████	██████	██████
<i>Koszty inkrementalne</i>										
Koszty wnioskowanego leku	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty pozostałe	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty sumaryczne	8 078,6	17 119,7	35 832,6	74 187,6	95 058,1	██████	██████	██████	██████	██████

Populacja SP+SI

W wariantcie analizy bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w populacji SP+SI spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok.: 0,93 mln PLN, 1,92 mln PLN, 3,97 mln PLN, 8,18 mln PLN i 10,52 mln PLN w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariantcie analizy z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w populacji SP+SI spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok.: [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wszystkich wariantach analizy AWB Wnioskodawcy największą składową wydatków inkrementalnych stanowią koszty refundacji preparatu Repatha. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet, perspektywa NFZ, chorzy z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji STA, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (populacja SP+SI)

Kategoria kosztów	bez RSS [tys. zł]					z RSS [tys. zł]				
	I rok	II rok	III rok	VI rok	V rok	I rok	II rok	III rok	VI rok	V rok
<i>Scenariusz istniejący</i>										
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	171	353,3	729	1 502,9	1 934,5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Scenariusz nowy</i>										
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	1 101,6	2 275,7	4 695	9 678,7	12 459,1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Koszty inkrementalne</i>										
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	930,6	1 922,1	3 966	8 175,9	10 524,6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	Do oszacowania liczebności populacji docelowej Wnioskodawca wykorzystał dostępne dane epidemiologiczne, rejestry chorych, opinie ekspertów klinicznych i dane sprzedażowe. Wartości części parametrów oszacowano arbitralnie. Szczegółowe zastrzeżenia analityków AOTMiT przedstawiono w rozdz.: 6.3.1. AWA
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK/?	Przyjęto 5 letni horyzont obejmujący lata 2017-2021. W uzasadnieniu wskazano na przewidywane powolne rozprzestrzenianie się innowacyjnej technologii lekowej, w tym edukację lekarzy i pacjentów oraz rzeczywiste stosowanie ewolokumabu w bardzo precyzyjnie zdefiniowanej populacji chorych. Zdaniem analityków AOTMiT wątpliwym jest, iż informacja o nowym, innowacyjnym leku, będzie się rozprzestrzeniać zgodnie z założeniami Wnioskodawcy (bardzo stopniowo). Dodatkowo przyjęty horyzont przekracza okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK/?	Przyjęte w AWB Wnioskodawcy ceny leków są zgodne z obowiązującym obwieszczeniem. Należy zwrócić uwagę, iż w AWB wykorzystano koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych obliczone w AE Wnioskodawcy. W związku z tym aktualne są wszelkie ograniczenia oszacowań wykonanych w ramach AE.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	W AWB wnioskodawcy przyjęto kilka arbitralnych założeń, dotyczących tempa zmian w analizowanym rynku leków, dla których nie przedstawiono wiarygodnych uzasadnień. Część z nich została przetestowana w ramach analizy wrażliwości, jednak przyjęte w ich ramach wartości nie wyczerpały pełnego spektrum możliwości. Szczegółowe zastrzeżenia analityków AOTMiT przedstawiono w rozdz.: 6.3.1. i 6.3.2
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W ramach AE Wnioskodawcy dla populacji SP+SI jako jeden z możliwych komparatorów przyjęto terapię EZE, co nie zostało uwzględnione w AWB Wnioskodawcy
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie otrzymanych od NFZ danych nie jest możliwe wyodrębnienie informacji dotyczących populacji docelowych niniejszego wniosku refundacyjnego. Przekazane informacje dotyczące wielkości populacji pacjentów stosujących STA oraz EZE są spójne z danymi wykorzystanymi w trakcie oszacowań analizy BIA Wnioskodawcy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	Zadeklarowane we wnioskach refundacyjnych wiekości dostaw pokrywają zapotrzebowanie na wnioskowaną technologię lekową wynikające z oszacowanej wielkości populacji pacjentów leczonych w ramach scenariusza nowego dla 2 pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej (2017-2018). Wnioskodawca we wnioskach refundacyjnych nie zadeklarował wielkości dostaw preparatów dla pozostałych 3 lat przyjętego w AWB horyzontu czasowego (2019-2021).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdz. 6.1.1
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdz. 6.1.1

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/NIE	Wnioskodawca przeprowadził analizy wrażliwości dla wybranych parametrów wykorzystanych przy szacowaniu liczebności poszczególnych populacji. Nie przeprowadzono analizy dla wszystkich arbitralnych założeń, natomiast dla przetestowanych parametrów przyjęte wartości nie wyczerpały pełnego spektrum możliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według Wnioskodawcy

Wnioskodawca wśród ograniczeń swojej AWB wymienia m.in.: brak opublikowanych danych bezpośrednio przedstawiających liczebność populacji docelowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia preparatem Repatha. Wskazuje jednocześnie, iż do oszacowań analizy wykorzystał najbardziej wiarygodne z odnalezionych źródeł. Powyższa trudność wynika z bardzo precyzyjnych kryteriów selekcji pacjentów do poszczególnych populacji chorych. W celu weryfikacji wpływu niepewnych parametrów modelu na wyniki analizy, Wnioskodawca przeprowadził ich testy w ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

Wartość części parametrów oraz niektóre założenia wykorzystane przy oszacowaniu liczebności populacji docelowych zostały przyjęte arbitralnie: założenie stopniowego wysycania rynku przez leki z grupy inhibitorów PCSK-9 w tempie: 10%, 20%, 40%, 80% i 100% w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, założenie jednoczesnej refundacji 2 innych leków to tym samym mechanizmie działania od 2017 r. oraz tempo przejmowania rynku EZE przez EVO w populacjach FH i SP

Ograniczenia AWB według analityków AOTMiT

Podstawowym ograniczeniem ocenianej AWB są niepewności i ryzyka związane z możliwym niedoszacowaniem wielkości populacji. W analizie nie wskazano bezpośrednio liczebności populacji docelowej, w której mógłby być stosowany wnioskowany lek. Wszystkie oszacowania zostały przeprowadzone z uwzględnieniem wcześniej wymienionych arbitralnych założeń, które mogą w pewnym stopniu obniżyć liczbę pacjentów. Powyższe zastrzeżenie znajduje również uzasadnienie w otrzymanych w toku prac nad niniejszą AWA opiniami ekspertów klinicznych, w których wskazują oni, iż do leczenia EVO może się kwalifikować ~30 000 pacjentów rocznie (rozdz. 3.3. AWA).

Mając na uwadze fakt, że dla populacji SP+SI aktualnie brak jest jakichkolwiek refundowanych alternatywnych metod leczenia, a w pozostałych populacjach EVO będzie dodawany do terapii STA u wszystkich chorych, przyjęcie założenia, iż wysycanie rynku lekami z grupy inhibitorów PCSK-9 w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego będzie wynosiło 10%, 20%, 40%, 80% i 100%, wydaje się zbyt wolne.

Należy również zwrócić uwagę, iż jednoczesne uwzględnienie założenia o stopniowym wysycaniu rynku przez produkty z grupy inhibitorów PCSK-9 i o stopniowym przejmowaniu rynku EZE przez EVO powoduje, iż parametr przejmowania rynku przez EVO jest naliczany dwukrotnie (dla populacji FH i SP). Natomiast w związku z założeniem 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 wiarygodne.

W AWB w celu określenia częstości występowania nietolerancji STA 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 do 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. Wnioskodawca w nadesłanych uzupełnieniach wskazał, iż do oszacowania powyższych parametrów wykorzystano publikację konferencyjną z badania „*Statin intolerance survey*”, o pierwotnym podanym tytule. Obie wymienione publikacje zostały zaprezentowane w trakcie tej samej konferencji i dotyczą jednego badania.

W uzasadnieniu przyjęcia 5-letniego horyzontu czasowego Wnioskodawca wskazał na przewidywane powolne rozprzestrzenianie się innowacyjnej technologii lekowej, w tym edukację lekarzy i pacjentów oraz rzeczywiste stosowanie EVO w bardzo precyzyjnie zdefiniowanej populacji chorych. Należy zwrócić uwagę, iż wnioskowana technologia lekowa wykorzystuje nowy mechanizm działania, co zgodnie z założeniami analiz Wnioskodawcy, przywraca możliwość leczenia pacjentów, u których dotychczas dostępne terapie nie przynosiły pożądanych rezultatów terapeutycznych, lub aktualnie nie ma żadnych dostępnych opcji leczenia (populacja SP+SI). W takich warunkach można założyć, iż informacja o nowej terapii rozpowszechni się wśród lekarzy i pacjentów znacznie szybciej. Dodatkowo przyjęty horyzont czasowy przekracza okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (2 lata) co w znaczącym stopniu ogranicza wiarygodność oszacowań AWB dla kolejnych lat.

W AWB Wnioskodawcy wykorzystano oszacowane w ramach AE koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wszystkie ograniczenia powyższych obliczeń wpływają w podobnym stopniu na wiarygodność AWB.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Dla populacji FH w minimalnym wariancie analizy przyjęto, iż liczba chorych ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią rodzinną w Polsce wynosi 2 000 (zgodnie z opinią [redacted]) natomiast dla maksymalnego wariantu przyjęto 6% odsetek chorych ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią rodzinną (na podstawie wartości dla Hiszpanii z badania *Nordestgaard 2013*).

Dla populacji SP w minimalnym oraz maksymalnym scenariuszu liczebności skrajnych wariantów populacji oszacowano tak, aby kompensowały niepewność związaną z przyjętą liczbą chorych leczonych wysokimi dawkami STA w kolejnych latach horyzontu czasowego. Liczebność tej grupy chorych w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, dla wariantów skrajnych, oszacowano w oparciu o obliczony w modelu 95% przedział ufności dla każdego roku analizy.

Dla populacji SP+SI w minimalnym wariancie analizy przyjęto odsetek chorych z nietolerancją statyn na poziomie odsetka oszacowanego w badaniu *Statin intolerance survey* dla Polski - 4%, natomiast dla maksymalnego wariantu arbitralnie założono wartość tego parametru na 10%.

W celu zachowania czytelności i zwięzłości niniejszej AWA oraz w związku z objętością wyników AWB postanowiono nie przedstawiać pełnych wyników wariantów skrajnych.

Dla populacji FH, przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu RSS, w wariancie minimalnym inkrementalne wydatki wyniosą odpowiednio: [redacted] w kolejnych latach horyzontu czasowego, natomiast w wariancie maksymalnym inkrementalne wydatki wyniosą odpowiednio: [redacted] w kolejnych latach horyzontu czasowego.

Dla populacji SP, przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu RSS, w wariancie minimalnym inkrementalne wydatki wyniosą odpowiednio: [redacted] w kolejnych latach horyzontu czasowego, natomiast w wariancie maksymalnym inkrementalne wydatki wyniosą odpowiednio [redacted] N w kolejnych latach horyzontu czasowego.

Dla populacji SP+SI, przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu RSS, w wariancie minimalnym inkrementalne wydatki wyniosą odpowiednio: [redacted] w kolejnych latach horyzontu czasowego, natomiast w wariancie maksymalnym inkrementalne wydatki wyniosą odpowiednio: [redacted] w kolejnych latach horyzontu czasowego.

Szczegółowe wartości znajdują się AWB Wnioskodawcy (rozdz.: 2.12.1.1.2 i 2.12.2.1.2 [FH], 2.13.1.1.2 i 2.13.2.1.2 [SP], 2.14.1.1.2 i 2.14.2.1.2 [SP+SI]).

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadzi jednoczynnikową analizę wrażliwości. W jej ramach oceniono wpływ zmiany wartości wybranych parametrów na wyniki analizy podstawowej. Dla populacji FH testowano wpływ następujących parametrów: odsetek chorych z hipercholesterolemią rodzinną w populacji Polski, odsetek chorych ze stężeniem LDL \geq 160 mg/dl, odsetek chorych leczonych EZE i STA w ramach scenariusza istniejącego. Dla populacji SP testowano wpływ następujących parametrów: odsetek chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym wśród chorych leczonych STA, odsetek chorych z LDL \geq 160 mg/dl wśród chorych leczonych STA po zdarzeniu sercowo-naczyniowym, udziału chorych z LDL $>$ 130 mg/dl wśród wszystkich chorych z hipercholesterolemią rodzinną, udziału chorych leczonych EZE i STA z LDL \geq 160 mg/dl wśród chorych leczonych EZE i STA z LDL $>$ 130 mg/dl. Natomiast dla populacji SP+SI testowano wpływ następujących

parametrów: *liczba chorych leczonych STA w kolejnych latach w Polsce, odsetek chorych leczonych STA pomimo nietolerancji, odsetek chorych po zdarzeniach sercowo-naczyniowych, odsetek chorych z LDL \geq 160 mg/dl*. Wartości powyższych parametrów wykorzystane w analizie podstawowej pochodziły z odnalezionych materiałów źródłowych.

Wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla 2 parametrów których wartość w analizie podstawowej została przyjęta arbitralnie: przejmowanie rynku EZE przez EVO (dla populacji FH i SP) oraz udziału EVO w grupie PCKS-9 (dla populacji FH, SP i SP+SI). W poniżej tabeli przedstawiono wyniki analizy dla 40% udziału EVO w rynku PCKS-9 (w analizie podstawowej 33%) oraz 50% tempa przejmowania rynku EZE przez EVO (w analizie podstawowej 20%). Wyniki przedstawiono jako dodatkowe wydatki inkrementalne względem scenariusza podstawowego analizy Wnioskodawcy. W ocenie analityków AOTMiT są to warianty analizy wrażliwości Wnioskodawcy sprawdzające najbardziej niepewne parametry AWB.

Tabela 52. Wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy dla arbitralnie przyjętych wartości parametrów oszacowań AWB, perspektywa NFZ, dla testowanych wariantów przedstawiono wyniki w postaci dodatkowych inkrementalnych wydatków względem scenariusza podstawowego AWB Wnioskodawcy

Parametr	bez RSS [tys. zł]					z RSS [tys. zł]				
	I rok	II rok	III rok	VI rok	V rok	I rok	II rok	III rok	VI rok	V rok
FH										
Koszty inkrementalne analizy podstawowej	496,4	992,8	1 985,6	3 971,1	4 963,9					
40% udział EVO w rynku PCKS-9	99,3	198,6	397,1	794,2	992,8					
50% tempo przejmowania rynku EZE przez EVO	138	276,1	552,1	1 104,2	1 380,3					
SP										
Koszty inkrementalne analizy podstawowej	8 078,6	17 119,7	35 832,6	74 187,6	95 058,1					
40% udział EVO w rynku PCKS-9	1 615,7	3 423,9	7 166,5	14 837,5	19 011,6					
50% tempo przejmowania rynku EZE przez EVO	791,4	1 872,1	4 442,7	10 522,1	15 498,1					
SP+SI										
Koszty inkrementalne analizy podstawowej	930,6	1 922,1	3 966	8 175,9	10 524,6					
40% udział EVO w rynku PCKS-9	186,1	384,4	793,2	1 635,2	2 104,9					

W ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości dla arbitralnie przyjętych wartości parametrów: udziału EVO w rynku PCKS-9 oraz tempa przejmowania rynku EZE przez EVO wykazano, iż przyjęcie testowanych wartości powoduje wzrost inkrementalnych wydatków płatnika publicznego o 10-20%.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych agencji przeprowadzono analizę wrażliwości dla arbitralnie przyjętych przez wnioskodawcę wartości parametrów:

- wysycanie rynku lekami z grupy inhibitorów PCSK-9 na poziomie 25%, 50%, 100%, 100% i 100% w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego (wartość w analizie pierwotnej 10%, 20%, 40%, 80%, 100%);
- udział EVO w runku PCSK-9 na poziomie 100% (brak wprowadzenia do refundacji innych leków o tym samym mechanizmie działania, wartość w analizie podstawowej 33%)
- jednocześnie uwzględnienie obu powyższych wariantów wartości testowanych parametrów.

W przypadku uwzględnienia zaproponowanego przez analityków AOTMiT tempa wysycania rynku lekami z grupy inhibitorów PCSK-9, w trakcie pierwszych 3 lat następuje około dwukrotny wzrost wydatków inkrementalnych w porównaniu do wyników analizy podstawowej Wnioskodawcy. W przypadku uwzględnienia zaproponowanego przez analityków AOTMiT udział EVO w runku PCSK-9 następuje około trzykrotny wzrost wydatków inkrementalnych we wszystkich latach horyzontu czasowego, w porównaniu do wyników analizy podstawowej Wnioskodawcy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli w postaci kosztów inkrementalnych analizowanych scenariuszy.

Tabela 53. Wyniki obliczeń własnych AOTMiT, perspektywa NFZ – całkowite koszty inkrementalne analizowanych scenariuszy

Parametr	bez RSS [tys. zł]					z RSS [tys. zł]				
	I rok	II rok	III rok	VI rok	V rok	I rok	II rok	III rok	VI rok	V rok
FH										
Koszty inkrementalne analizy podstawowej	496,4	992,8	1 985,6	3 971,1	4 963,9					
Wysycenie rynku PCSK-9 wg. AOTMiT	1 241	2 482	4 963,9	4 963,9	4 963,9					
100% udział EVO w runku PCSK-9	1 489,2	2 978,4	5 956,7	11 913,4	14 891,8					
Oba testowane warianty	3 723	7 445,9	14 891,8	14 891,8	14 891,8					
SP										
Koszty inkrementalne analizy podstawowej	8 078,6	17 119,7	35 832,6	74 187,6	95 058,1					
Wysycenie rynku PCSK-9 wg. AOTMiT	20 196,6	42 799,3	89 581,4	92 734,5	95 058,1					
100% udział EVO w runku PCSK-9	24 235,9	51 359,2	107 497,7	222 562,9	285 174,2					
Oba testowane warianty	60 589,7	128 397,9	268 744,2	278 203,6	285 174,2					
SP+SI										
Koszty inkrementalne analizy podstawowej	930,6	1 922,1	3 966	8 175,9	10 524,6					
Wysycenie rynku PCSK-9 wg. AOTMiT	2 326,4	4 805,2	9 915,1	10 212,8	10 524,6					
100% udział EVO w runku PCSK-9	2 791,7	5 766,2	11 898,1	24 527,6	31 573,7					
Oba testowane warianty	6 979,2	14 415,5	29 745,2	30 659,5	31 573,7					
Wszystkie populacje (FH, SP, SP+SI)										
Koszty inkrementalne analizy podstawowej	9 505,6	20 034,6	41 784,2	86 334,6	110 546,6					
Wysycenie rynku PCSK-9 wg. AOTMiT	23 763,9	50 086,4	104 460,4	107 918,3	110 546,6					
100% udział EVO w runku PCSK-9	28 516,7	60 103,7	125 352,5	259 003,9	331,639,8					
Oba testowane warianty	71 291,8	150 259,3	313 381,2	323 754,9	331 639,8					

6.4. Komentarz Agencji

Głównym źródłem niepewności ocenianej AWB Wnioskodawcy są oszacowane wartości liczebności populacji leczonej w latach przyjętego horyzontu czasowego. Uwzględnione w obliczeniach założenia dotyczące m.in. tempa przejmowania rynku przez wnioskowaną technologię lekową mogą powodować, iż obliczone na ich podstawie wartości będą znacząco zaniżać wielkość populacji docelowej. Dla populacji SP+SI aktualnie brak jest jakichkolwiek refundowanych alternatywnych metod leczenia, w związku z czym należy założyć, iż w tej populacji będzie następowało szybsze przejmowanie rynku.

Również założenie o jednoczesnej refundacji 2 innych leków o tym samym co wnioskowana technologia lekowa mechanizmie działania wydaje się być mało wiarygodne. 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

Dodatkowym czynnikiem zwiększającym niepewność związana z oszacowanej wielkością populacji docelowej są otrzymane w toku prac nad niniejszą AWA opinie ekspertów klinicznych, w których wskazują oni, iż do leczenia EVO może się kwalifikować ~30 000 pacjentów rocznie. Dlatego też w związku z niepewnością co do oszacowania populacji docelowej, zasadnym wydaje się rozważenie zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka, który obejmowałby również [REDACTED].

Wyniki obliczeń własnych Agencji, testujących wpływ arbitralnych założeń AWB Wnioskodawcy wskazują na ryzyko dużego niedoszacowania kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego, co jest związane z możliwym znacznym niedoszacowaniem liczebności populacji docelowej. W najbardziej skrajnym wariancie obliczeń własnych Agencji, uwzględniającym brak jednoczesnej refundacji innych leków z grupy inhibitorów PCSK-9 i szybsze tempo wysycania rynku EVO, inkrementalne wydatki płatnika publicznego wzrastają maksymalnie do ośmiu razy dla pierwszego roku przyjętego horyzontu czasowego w stosunku do oszacowań analizy podstawowej AWB Wnioskodawcy.

W opinii analityków AOTMiT, wszystkie pozostałe założenia i obliczenia AWB Wnioskodawcy zostały przeprowadzone prawidłowo i nie są obciążone znaczącym ryzykiem. Tam gdzie było to możliwe, wykorzystano opublikowane materiały źródłowe, a załączony model pozwalał na sprawną i jednoznaczną ocenę i weryfikację przeprowadzonych oszacowań.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na wprowadzeniu odpowiedników dla:

- ✓ adalimumabu (Humira; grupa limitowa 1050.1);
- ✓ cetuksymabu (Erbitux; grupa limitowa 1057.0);
- ✓ etanerceptu (Enbrel; grupa limitowa 1050.2);
- ✓ rytuksymabu (MabThera; grupa limitowa 1035.0);
- ✓ trastuzumabu (Herceptin; grupa limitowa 1082.0).

Założenie to oparto na mechanizmie określonym w Ustawie refundacyjnej w art. 13 pkt. 6, zgodnie z którym: *urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz fakcie, iż wszystkie ww. leki są finansowane ze środków publicznych w ramach kategorii dostępności refundacyjnej – program lekowy. Zgodnie informacją przedstawioną w przedłożonej AR okres ochrony patentowej dla ww. leków minął lub minie odpowiednio w: kwietniu 2018, wrześniu 2014, lutym 2015, listopadzie 2013 i lipcu 2014 roku. Spowoduje to, iż oszczędności dla cetuksymabu, etanerceptu, rytuksymabu i trastuzumabu będą generowane od 2017 roku (I rok AWB), natomiast oszczędności dla adalimumabu – od 2019 roku (III rok AWB).*

AR przeprowadzono w horyzoncie czasowym tożsamym z tym przyjętym w ramach AWB oraz założono, że uwolnione środki będą stałe w kolejnych latach. Roczne koszty refundacji przyjęto zaś na podstawie danych DGL za cały rok 2014.

Szczegółowe wyniki AR zostały przedstawione w poniższej tabeli. Widocznym jest, iż zaproponowane rozwiązanie spowoduje uwolnienie w czasie 5 letniego horyzontu kwoty wystarczającej do pokrycia dodatkowych kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego z tytułu refundacji Repatha. Niemniej jednak należy zauważyć, iż rozpatrując poszczególne lata osobno w IV oraz V roku wysokość uzyskanych oszczędności będzie znacznie niższa niż obserwowane zwiększenie wydatków płatnika publicznego spowodowane pozytywną decyzją refundacyjną dla EVO.

Tabela 54 Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Lek/populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok	Łącznie*
Oszczędności wynikające z zaproponowanej interwencji [mln zł]						
Adalimumab	0	0	20,1	20,1	20,1	60,3
Cetuksymab	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	25,3
Etanercept	15,6	15,6	15,6	15,6	15,6	78,2
Rytuksymab	13,8	13,8	13,8	13,8	13,8	69,2
Trastuzumab	37,1	37,1	37,1	37,1	37,1	185,5
Łącznie*	71,6	71,6	91,7	91,7	91,7	418,4
Dodatkowe wydatki wynikające z objęcia refundacją leku Repatha (sc. Maksymalny, bez RSS)						
FH	0,7	1,5	3,0	6,0	7,4	18,6
FP	10,7	22,8	48,2	101,0	131,3	314,1
FI+FP	1,6	3,2	6,6	13,6	17,5	42,5
Łącznie*	13,0	27,5	57,8	120,6	156,3	375,2
RÓŻNICA	58,7	44,1	33,9	-28,9	-64,6	43,2

* Koszty/oszczędności łączne zostały zaokrąglone po zsumowaniu wartości niezaokrąglanych określonych dla poszczególnych leków.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Repatha w wskazaniu hipercholesterolemii przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.12.2015 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Repatha* i *evolocumab*. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych, co ma związek z niedawną rejestracją wnioskowanej technologii przez EMA (lipiec 2015 r.). W przypadku niektórych agencji HTA (m. in. NICE, SMC) trwają już prace nad przygotowaniem rekomendacji dla ewolokumabu. Zgodnie z informacją przedstawioną na stronie NICE 18 listopada 2015 r. w projekcie rekomendacji EVO nie jest zalecany do stosowania u chorych z wysokim stężeniem LDL-C z hipercholesterolemią rodzinną – heterozygotyczna rodzinna oraz nierodzinna, jak również w mieszanej dyslipidemii. Planowana data wydania ostatecznej wersji powyższej rekomendacji to kwiecień 2016 r.

Źródło: <https://www.nice.org.uk/news/press-and-media/nice-issues-draft-guidance-on-evolocumab-for-lipid-disorder> - data dostępu 17.12.2015 r.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 55. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA


Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			Brak w obrocie
Belgia			Brak w obrocie
Bułgaria			Brak w obrocie
Chorwacja			Brak w obrocie
Cypr			Brak w obrocie
Czechy			Brak w obrocie
Dania			Brak w obrocie
Estonia			Brak w obrocie
Finlandia			Brak w obrocie
Francja			Brak w obrocie
Grecja			Brak w obrocie
Hiszpania			Brak w obrocie
Holandia			Brak w obrocie
Irlandia			Brak w obrocie
Islandia			Brak w obrocie
Liechtenstein			Brak w obrocie
Litwa			Brak w obrocie
Luksemburg			Brak w obrocie
Łotwa			Brak w obrocie
Malta			Brak w obrocie
Niemcy			Brak w obrocie
Norwegia			Brak w obrocie
Portugalia			Brak w obrocie
Rumunia			Brak w obrocie
Słowacja			Brak w obrocie
Słowenia			Brak w obrocie
Szwajcaria			Brak w obrocie
Szwecja			Brak w obrocie
Węgry			Brak w obrocie
Wielka Brytania			Brak w obrocie
Włochy			Brak w obrocie


Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Repatha nie jest dostępny w obrocie w żadnym z krajów UE i EFTA (na 31 wskazanych), a tym samym nie jest w nich finansowany.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 56. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Prof. dr hab. med. Piotr Podolec Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii</p>	<p><i>Hipercholesterolemia z poziomem LDL powyżej 160 mg/dl jest niezależnym, istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy i – w następstwie – jej powikłań. Leczeniem standardowo stosowanym w hipercholesterolemii jest podawanie statyn. Ich nieskuteczność lub nietolerancja wymaga wprowadzenia dodatkowego leczenia. Takim lekiem może być Repatha, zaaprobowana już przez FDA dnia 27.08.2015 roku. Skuteczność Repatha w obniżaniu poziomu LDL potwierdzono w wielu badaniach:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - w skojarzeniu ze statynami (LAPLACE-2, RUTHEORD), - u chorych nietolerujących statyn (GAUSS-2), - bez statyn (MENDEL-2), - w obserwacji dłuższej (52 tygodnie – DESCARTES), - w homozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii (TESLA, TAUSSIG). <p>UWAGI:</p> <p>1/ Za „intensywną terapię statynami” należy przyjąć stosowanie maksymalnej zalecanej dawki atorwastatyny lub rozuwastatyny. Stwierdzenie nieskuteczności statyn powinno opierać się na potwierdzeniu u chorego poziomu LDL powyżej 160 mg/dl pomimo stosowania tych dawek. Zastosowanie mniejszych dawek atorwastatyny lub rozuwastatyny, lub stosowanie innej statyny, nie może być podstawą do stwierdzenia nieskuteczności leczenia.</p> <p>2/ Za „nietolerancję statyn” należy uważać powstanie u chorego objawów ubocznych leczenia wraz z potwierdzeniem laboratoryjnym podwyższenia poziomu aminotransferaz lub kinazy keratynowej, które stanowią przeciwwskazanie do dalszego leczenia statyną. Brak potwierdzenia laboratoryjnego uszkodzenia wątroby lub mięśni (np. gorsze samopoczucie chorego lub bóle mięśniowe) nie może być traktowany jako „nietolerancja statyn”.</p>	-	<p><i>Dane przedstawione w punkcie 1 [Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych – przyp. anal.]</i></p>
	<p>1. Niewystarczająca skuteczność dostępnych metod terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczne dane z badań epidemiologicznych oraz prób klinicznych dowodzą związku stężenia LDL-cholesterolu z ryzykiem miażdżycy i jej powikłań. Bez względu na mechanizm działania, każde obniżenie stężenia LDL-cholesterolu o 1 mmol/l (40 mg/dl) wiąże się z redukcją względnego ryzyka sercowo-naczyniowego o 28% (zob. N Engl J Med. 2015;372:2387-97) - połowa pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego nie osiąga docelowych wartości LDL-cholesterolu (zob. Eur J Prev Cardiol 2012;19:781-94) - wśród chorych najwyższego ryzyka (przebyły zawał serca) docelową wartość stężenia cholesterolu <70 mg/dl osiąga jedynie 20% pacjentów, pomimo optymalnej terapii i dobrej współpracy chorych (EUROASPIRE IV) - istnieje grupa pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią wywołaną najczęściej mutacją genu dla receptora LDL, u których dotychczasowe metody terapii wykazują niewielką skuteczność 	<p><i>Brak danych o łącznych kosztach płatnika. Brak danych o analizie efektywności kosztowej.</i></p>	<p><i>Popieram wniosek o refinansowanie preparatu Repatha w podanych wskazaniach wobec braku innych możliwości skutecznej terapii czy jej znacznymi kosztami (afereza) lub nietolerancją (żywice).</i></p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>2. Niemożność stosowania dostępnej terapii hipolipemizującej</p> <p>- istnieją pacjenci z bezwzględными wskazaniami do terapii hipolipemizującej, którzy nie mogą jej stosować ze względu na występowanie miopatii i ryzyko jej powikłań (rabdomiolizy)</p>		
	<p>Badania z udziałem statyn, zarówno w prewencji pierwotnej jak wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych (S-N) udowodniły, że im niższe stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) tym przeżycie pacjentów dłuższe. (...)W niektórych jednak sytuacjach siła hipolipemizująca inhibitorów reduktazy hydroksy-metylo-glutarylo koenzymu A (HMG-CoA) nawet w tak dużych dawkach [atorwastatyna 80mg/d lub rozuwastatyna 40mg/d – przyp. anal.] okazuje się niewystraszająca. Badania epidemiologiczne wskazują, że blisko 80% chorych bardzo wysokiego i 60% wysokiego ryzyka nie osiąga docelowych wartości LDL-C. Szczególną grupą pacjentów są chorzy na rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemię (heFH) u których, pomimo stosowania maksymalnych dawek statyn, bardzo trudno jest uzyskać obniżenie LDL-C co najmniej o 50%. heFH jest najczęstszą chorobą o podłożu genetycznym, odpowiedzialną za przedwczesne zgonu S-N i rozwój choroby wieńcowej. (...) Ryzyko zgonu u nieleczonych chorych z heFH w 20-40 roku życia jest 100-krotnie wyższe niż u zdrowych. 45% mężczyzn i 20% kobiet z heFH doznaje ostrego zespołu wieńcowego (OZW) przed 50 rokiem życia. Najskuteczniejszą prewencją jest więc wczesne rozpoznawanie schorzenia i agresywne leczenie hipolipemizujące.</p> <p>W poszukiwaniu alternatywnych rozwiązań zaproponowano skojarzenie statyny z innymi dostępnymi lekami hipolipemizującymi. (...) dołączenie tych samych leków [fibratu (gemfibrozylu), niacyny – przyp. anal.] do statyn nie spowodowało żadnej dodatkowej korzyści względem redukcji zdarzeń S-N, a co więcej nasiliło działania niepożądane; w przypadku gemfibrozylu istotny wzrost częstości zagrażających życiu rabdomioliz, w przypadku kwasu nikotynowego- wzrost częstości krwawień i zakażeń (badanie HPS2-THRIVE). Z tego też powodu zakazano terapii skojarzonej statyny z gemfibrozylem, a w 2013 roku FDA wstrzymało dystrybucję preparatu zawierającego kwas nikotynowy i laropirant. Pozostała jeszcze terapia skojarzona statyn z żywicami jonowymiennymi, bądź z ezetymibem-inhibitorem wchłaniania cholesterolu i steroli w jelitach, które skutkują dodatkową redukcją LDL-C o 10-20%. Terapia żywicami jonowymiennymi jest przez pacjentów źle tolerowana i często przerywana po kilku miesiącach, głównie z powodu dolegliwości żołądkowo-jelitowych. (...) W zakończonym w ubiegłym roku dużym, randomizowanym badaniu klinicznym –IMPROVE-IT udowodniono, że dołączenie do terapii statyną ezetymibu powoduje istotną redukcję zdarzeń S-N u pacjentów po przebytych incydencie S-N i z wyjściowym LDL-C 50-125mg/dl.</p> <p>Oprócz pacjentów z heFH oraz grupy chorych bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka S-N u których pomimo optymalnej terapii statyną nie udaje się osiągnąć docelowego stężenia LDL-C, istnieje jeszcze jedna grupa chorych sprawiająca duże problemy terapeutyczne. Są to pacjenci, którzy nie tolerują statyn, głównie z powodu dolegliwości ze strony mięśni, rzadziej wskutek podwyższonych aktywności prób wątrobowych. Im wyższa dawka statyny tym ryzyko działań niepożądanych wzrasta, w tym również zwiększa się ryzyko rozwoju cukrzycy. Zakłada się, że dotyczy to 10-15% leczonych inhibitorami HMG-CoA. Redukując dawkę statyny i zalecając ją co 2-3 dzień, można u 90% tych pacjentów wciąż ten lek stosować, ale często ta grupa chorych nie jest już leczona efektywnie. Zaproponowanie zaś ezetymibu w monoterapii spowoduje redukcję LDL-C zaledwie o 18%.</p> <p>Warto podkreślić, że podwojenie dawki statyny nie daje podwojenia spadku stężenia LDL-C, ale obniża jedynie o dodatkowe 6%. (...)</p> <p>Odkryto u ludzi mutację genu PCSK9, która powoduje tworzenie PCSK9 nieaktywnego pod względem zdolności rozkładania receptora LDL. Mutacja ta jest odpowiedzialna za małe stężenia LDL-C i niskie ryzyko choroby S-N. Odkrycie białka PCSK9 i jego roli w regulacji aktywności receptora LDL stało się bodźcem do intensywnych poszukiwań cząsteczek hamujących aktywność PCSK9. Takie zadanie spełnia bez wątpienia pierwsze zarejestrowane przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko tej</p>		<p>Podstawową i najlepiej przebadaną grupą leków hipolipemizujących są statyny. W Polsce inhibitory HMG-CoA stanowią 91% wszystkich przepisywanych leków obniżających lipidy. Najsilniej działającymi są atorwastatyna i rozuwastatyna, które w przypadku intensywnej terapii zmniejszają LDL-C o 50-60%. Redukcja zaś LDL-C o każdy 1 mmol/l odpowiada za 22% zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób S-N. W praktyce klinicznej nie u wszystkich pacjentów udaje się osiągnąć docelowe wartości LDL-C. Z badania NATPOL 2011 wynika, że jedynie 8% Polaków jest leczonych skutecznie. Szczególnym wyzwaniem dla lekarzy są trzy grupy chorych: 1. z heFH, 2. nietolerujących statyn 3. bardzo wysokiego ryzyka S-N u których pomimo optymalnej dawki statyny nie udaje się uzyskać docelowych wartości LDL-C. U tych pacjentów bardzo obiecującą formą terapii stanowią nowe leki z grupy inhibitorów PCSK9. Wyniki badań z ewolokumabem wskazują, że lek ten charakteryzuje się bardzo silnym efektem hipolipemizującym. U chorych nietolerujących statyn jego skuteczność istotnie przewyższa inne metody terapeutyczne (np. leczenie ezetymibem). Dołączenie ewolokumabu do istniejących terapii statyną pozwala osiągnąć docelowy poziom LDL-C u prawie 90%</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p><i>proteazie: ewolokumab. Wyniki badań klinicznych przedrejestracyjnych z użyciem ewolokumabu (MENDEL, GAUSS, LAPLACE, DESCARTES) wykazały, że lek ten jest bezpieczny i skuteczny w różnych populacjach chorych między innymi z heFH, nietolerujących statyn. W monoterapii bez statyny powoduje zmniejszenie stężenia LDL-C od 42-55% (badanie MENDEL). W badaniu LAPLACE zmniejszenie stężenia LDL-C było istotnie większe u pacjentów otrzymujących ewolokumab w skojarzeniu z atorwastatyną (63-75%) niż u osób leczonych ezetymibem w połączeniu ze statyną (19-32%). Ponadto odsetek chorych osiągających docelowe LDL-C w trakcie terapii ewolokumabem był istotnie większy w porównaniu z monoterapią statyną w optymalnej dawce i terapią skojarzoną statyny z ezetymibem. Docelowe stężenie LDL-C <70mg/dl po dodaniu ewolokumabu osiągnięto u 86-94% chorych leczonych wysokimi dawkami statyny i u 93-95% chorych stosujących umiarkowane dawki statyn. U chorych nietolerujących przynajmniej dwóch statyn ewolokumab wykazał wyższość nad ezetymibem nie tylko w odniesieniu do obniżenia LDL-C ale również innych parametrów lipidowych takich jak: apoB, Lp(a) (badanie GAUSS). Wydaje się, że u pacjentów nietolerujących statyn ewolokumab powinien być lekiem pierwszego wyboru. Dysponujemy już pierwszą zbiorczą analizą pacjentów (n=4465) leczonych ewolokumabem z dotychczasowych badań klinicznych II (MENDEL-1, LAPLACE-TIMI, GAUSS-1, RUTHERFORD-1) i III fazy (MENDEL-2, LAPLACE-2, GAUSS-2, RUTHERFORD-2, DESCARTES, THOMAS-1, THOMAS-2), która wskazuje że silne obniżenie LDL-C za pomocą tego leku może przekładać się na zmniejszenie liczby powikłań S-N (badanie OSLER).</i></p> <p><i>Ewolokumab zatem stanowi nową alternatywę w intensyfikacji leczenia hipolipemizującego, szczególnie u pacjentów z heFH oraz u tych u których osiągnięcie pożądaných wartości LDL-C za pomocą standardowych schematów leczenia nie jest możliwe. Pozwala on także na leczenie chorych u których terapia statynami jest niewskazana ze względu na działania niepożądane.</i></p> <p><i>W tym miejscu ekspert podaje referencje źródeł bibliograficznych.</i></p>		<p><i>chorych. Uważam, że ewolokumab stanowi przełom w leczeniu hipolipemizującym i refundacja dla pacjentów w proponowanych wskazaniach jest bardzo ważna. W przeciwnym razie pozbawiamy tych chorych jedynej skutecznej i bezpiecznej metody w zapobieganiu zdarzeń sercowo-naczyniowych. Należy pamiętać, że głównym celem leczenia hipolipemizującego jest zmniejszenie liczby przedwczesnych zgonów S-N, częstości zawałów serca i konieczności wykonania zabiegów rewaskularyzacji naczyń, który możemy osiągnąć jedynie przez stosowanie leków silnie obniżających LDL-C, a do takich obok rozuwastatyny, atorwastatyny należy ewolokumab</i></p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Repatha (ewolokumab) 140 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony, kod EAN 5909991224363
- Repatha (ewolokumab) 140 mg, roztwór do wstrzykiwań, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione, kod EAN 5909991224370.

stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii (w 3 szczegółowo określonych populacjach), został przekazany do Agencji dnia 7 października 2015 r. pismem znak PLR.4600.2483.3.2015.DD w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia (ICD-10 E 78.0 - Czysta hipercholesterolemia) to zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) w osoczu. Wg wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego za nieprawidłowe u ludzi zdrowych uznaje się stężenie LDL-C ≥ 3 mmol/l (115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego $\geq 5,0$ mmol/l (190 mg/dl). Wyróżnić można hipercholesterolemię pierwotną (rodzinna lub wielogenowa) oraz wtórną. Stężenie LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l występuje u 57,8% dorosłych Polaków, w tym u 58,3% mężczyzn i 57,3% kobiet. Częstość występowania rodzinnej hipercholesterolemii homozygotycznej to 1/miliona osób, rodzinnej hipercholesterolemii heterozygotycznej – 1/500 lub więcej, natomiast rodzinnego defektu apolipoproteiny B100 – 1/700-1000. Szacuje się, że w Polsce hipercholesterolemia heterogeniczna może dotyczyć ponad 80 tys. osób. Hipercholesterolemia rodzinna powoduje przyspieszony rozwój miażdżycy oraz wczesne występowanie incydentów sercowo-naczyniowych.

Alternatywne technologie medyczne

W pierwszym (FH) i drugim (SP) wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca przyjął jako technologie alternatywne dotychczasową terapię statynami, a także ezetymib – jako komparator dodatkowy. Dla wskazania trzeciego (SI + SP) jako aktywny komparator w analizach przyjęto jedynie terapię ezetymibem. Przyjęte przez wnioskodawcę komparatory odpowiadają wytycznym praktyki klinicznej, są refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a także wskazywane są przez ekspertów klinicznych, jako terapie obecnie stosowane w Polsce we wnioskowanych wskazaniach

Skuteczność kliniczna i praktyczna

- **Kliniczne punkty końcowe – EVO vs SOC/STA**

EVO + SOC vs SOC – wyniki badań OSLER-1 i OSLER-2

W badaniu OSLER istotne statystycznie wyniki, wskazujące na mniejszą częstość występowania danego punktu końcowego w grupie EVO + SOC vs SOC uzyskano dla: zdarzeń sercowo-naczyniowych (łącznie)[RR=0,47 (95% CI: 0,28; 0,77)], MACE (ang. *major adverse cardiovascular events*; określającego złożony punkt końcowy, który obejmował: zgon, rozległe zdarzenia wieńcowe oraz rozległe zdarzenia mózgowo-naczyniowe)[RR=0,47 (95% CI: 0,28; 0,78)], zdarzeń wieńcowych – rewaskularyzacji wieńcowej [RR=0,44 (95% CI: 0,22; 0,88)], zdarzeń mózgowo-naczyniowych (łącznie)[RR=0,29 (95% CI: 0,08; 0,98)] oraz przemijających napadów niedokrwiennych [RR=0,10 (95% CI: 0,01; 0,86)].

EVO vs PLC - zgony

W metaanalizie wyników uzyskanych dla punktu końcowego *zgon*, przeprowadzonej z uwzględnieniem wyników włączonych badań uzyskanych w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji, nie wykazano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

- **Kliniczne punkty końcowe – EVO vs EZE**

W żadnym z badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa EVO vs EZE nie zarejestrowano wystąpienia zgonu w żadnej z grup.

- **Pozostałe punkty końcowe – EVO vs STA**

Zarówno dla populacji FH jak i SP wyniki badań pokazują, że stosowanie EVO+STA, niezależnie od schematu dawkowania EVO, powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C względem wartości początkowych w porównaniu do kontynuacji leczenia statynami.

- **Pozostałe punkty końcowe – EVO vs EZE**

Zarówno dla populacji SP jak i SI+SP wyniki badań pokazują, że stosowanie EVO, niezależnie od dawkowania, powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C po 12 tyg. terapii względem wartości początkowych w porównaniu do EZE.

Analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Repatha do najczęstszych działań niepożądanych należą: *zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (4,8%), infekcje górnych dróg oddechowych (3,2%), ból pleców (3,1%), bóle stawów (2,2%), grypa (2,3%) i nudności (2,1%)*. Wszystkie z powyższych działań niepożądanych były obserwowane w ramach włączonych do AKL badań klinicznych. Wśród pozostałych zdarzeń nieporządkanych obserwowanych w badaniach rejestracyjnych II i III fazy IS wyniki wskazujące na większą częstość występowania danego zdarzenia w grupie EVO+STA vs PLC+STA uzyskano dla: zdarzeń niepożądanych łącznie w badaniu LAPLACE(TIMI)-1 oraz zapaść (wynik metaanalizy). Natomiast dla porównania bezpieczeństwa terapii EVO vs EZE istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami, wskazujące na większą częstość występowania zdarzenia w grupie EVO, uzyskano dla PK: ból kończyn (wynik metaanalizy). Natomiast dla bólu mięśni stwierdzono istotnie mniej częstość występowania tego punktu w ramieniu technologii wnioskowanej.

Analiza wyników badań OSLER wykazała, iż istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami na niekorzyść ewolokumabu uzyskano dla zdarzeń niepożądanych: *raportowanych łącznie, prowadzących do przerwania terapii EVO, w miejscu wstrzyknięcia oraz zdarzeń neurokognitywnych*. Dla punktu końcowego: *kinaza keratynowa > 5 x GGN*, otrzymano wyniki wskazujące na istotnie mniejszą częstość występowania tego PK w grupie technologii wnioskowanej względem grupy SOC. Analiza wyników dla zdarzeń niepożądanych występujących częściej w grupie EVO oraz z częstością $\geq 1\%$ wskazuje na istotnie statystycznie większą częstość występowania następujących punktów końcowych w grupie technologii wnioskowanej: *ból stawów, ból głowy, ból kończyn, zmęczenie, nudności, wymioty, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia oraz ból szyi*. Należy przy tym zaznaczyć, że badania OSLER były badaniami otwartymi - niezaślepienymi, a więc pacjenci w grupie kontrolnej (opieka standardowa) nie przyjmowali żadnej terapii w formie iniekcji. Powyższe warunkuje brak zdarzeń niepożądanych obserwowanych w miejscu podania (wstrzyknięcia) w grupie SOC.

Ograniczenia AKL (szczegółowe rozdz.: 4.1.3.2., 4.1.4., 4.3.):

- należy podkreślić, że brak jest badań, których celem była ocena klinicznych punktów końcowych dla wnioskowanej populacji.
- badania OSLER, na podstawie których wnioskowano o wpływie terapii EVO na kliniczne punkty końcowe, obejmowały populację niezgodną z wnioskowaną (zdecydowanie szerszą). Autorzy badania wskazują na dużą heterogeniczność chorych, podczas gdy we wniosku refundacyjnym populacje są bardzo precyzyjnie określone.
- brak jest badań analizujących skuteczność wnioskowanej technologii w populacji pacjentów, odpowiadającej szczegółowo wnioskowanym wskazaniom. Badania włączone do niniejszej AWA obejmowały populację szerszą niż wnioskowana, co podkreślone zostało również w ograniczeniach wskazanych przez wnioskodawcę.
- dwa z trzech wnioskowanych wskazań obejmują grupę pacjentów z hipercholesterolemią po zdarzeniach sercowo-naczyniowych (wskazania SP oraz SI+SP), podczas gdy kryteria wykluczenia z badań włączonych do analizy skuteczności w ww. wskazaniach obejmują m. in. choroby serca, zaburzenia serca lub zdarzenia sercowo-naczyniowe (badanie DESCARTES, LAPLACE-2, LAPLACE(TIMI)-1, GAUSS-1, GAUSS-2). Powyższe ograniczenie wpływa na wiarygodność zewnętrzną uzyskanych wyników.
- w swojej analizie wnioskodawca wykorzystywał m. in. dane nieopublikowane co obniża ich jakość, ze względu na brak możliwości ich pełnej weryfikacji.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania w Polsce ewolokumabu we wskazaniu hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH); hipercholesterolemia z utrzymującym

się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP) oraz hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP).

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, iż stosowanie EVO + statyny vs. kontynuacja leczenia statynami w populacji HeFH i SP oraz EVO w monoterapii vs. brak leczenia w populacji SI+SP jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość wskaźnika ICUR wyniosła [redacted] z uwzględnieniem proponowanego RSS oraz 140 453 zł/QALYG bez proponowanego RSS w populacji HeFH. W populacji SP wartość wskaźnika ICUR wyniosła natomiast [redacted] z RSS oraz 207 597 zł/QALYG bez RSS. Natomiast w populacji SI+SP wskaźnik ICUR osiągnął wartość [redacted] w wersji z RSS i 193 159 zł/QALYG w wersji bez RSS.

Podsumowując uzyskane przez wnioskodawcę wyniki analizy kosztów-użyteczności należy stwierdzić, iż uzyskanie wskaźniki ICUR dla każdej z wnioskowanych populacji przekroczyły próg opłacalności kosztowej (równy na dzień złożenia wniosku: 119 577 zł/QALYG). Zaimplementowanie zaproponowanego mechanizmu RSS nie wpływa na zmianę wnioskowania z analizy.

W związku z wykonaniem w AE porównania EVO + statyny vs. statyny na podstawie randomizowanych badań RUTHERFORD-2, LAPLACE-2 oraz EVO w monoterapii vs. brak leczenia EVO w monoterapii vs. brak leczenia, których to wyniki, przedstawiono w AKL, wykazały wyższość terapii EVO nad terapią statynami, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wszystkie zidentyfikowane ograniczenia dla przedłożonej AE zostały opisane w rozdz. 5.3. oraz 5.4. Podsumowując stwierdzone ograniczenia przedłożonej analizy nie ograniczają istotnie wiarygodności uzyskanych wyników. Jednocześnie analitycy zwracają uwagę na wysoki poziom skomplikowania przedłożonego modelu, co zostało również zauważone podczas wstępnej weryfikacji NICE.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) przedstawionej przez Wnioskodawcę była ocena konsekwencji podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku w leczeniu hipercholesterolemii (w 3 szczegółowo określonych populacjach).

W AWB Wnioskodawcy oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono oddzielnie dla każdej z 3 populacji. W tym celu wykorzystano dostępne dane epidemiologiczne, rejestry chorych, opinie ekspertów klinicznych i dane sprzedażowe. Wartości części parametrów oszacowano arbitralnie.

W AWB Wnioskodawcy przyjęto 5-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2017-2021. Jako uzasadnienie przyjęcia horyzontu przekraczającego okres obowiązywania decyzji refundacyjnej wskazano przewidywane powolne rozprzestrzenianie się innowacyjnej technologii lekowej, w tym edukację lekarzy i pacjentów oraz rzeczywiste stosowanie ewolokumabu (EVO) w bardzo precyzyjnie zdefiniowanej populacji chorych.

Dla każdej z populacji, niezależnie od perspektywy oraz wariantu (z i bez RSS) wykazano wzrost wydatków płatnika publicznego na skutek objęcia refundacją wnioskowanego leku. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 6.2.

Podstawowym ograniczeniem ocenianej AWB są niepewności i ryzyka związane z możliwym niedoszacowaniem wielkości populacji. W analizie nie wskazano bezpośrednio liczebności populacji docelowej, w której mógłby być stosowany wnioskowany lek. Wszystkie oszacowania zostały przeprowadzone z uwzględnieniem również arbitralnych założeń, które mogą w pewnym stopniu zaniżyć liczbę pacjentów.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych, co ma związek z niedawną rejestracją wnioskowanej technologii przez EMA (lipiec 2015 r.)

Uwagi dodatkowe

W przedłożonych ostatecznych wersjach analiz nie przeprowadzono oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w populacji pacjentów z HoFH, która to populacja jest subpopulacją dla wskazania pierwszego (FH), dlatego też w ramach niniejszej AWA uznaje się, że wnioskowane wskazanie obejmuje jedynie subpopulację pacjentów z HeFH.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- RUTHERFORD-1
 Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, Stein EA. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation*. 2012 Nov 13;126(20):2408-17.
- RUTHERFORD-2
 Raal F, Stein E, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Wasserman SM. Reduction of Ldl-C with Pcsk9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD): Results from a Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation* 126(23): 2781-2782.
- ENHANCE
 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. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Jan 24;385(9965):331-40.
- ENHANCE
 Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwiderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008 Apr 3;358(14):1431-43.
- ENHANCE
 Kastelein JJ, Sager PT, de Groot E, Veltri E. Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia. Design and rationale of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE) trial. *Am Heart J*. 2005 Feb;149(2):234-9.
- LAPLACE-2
 Jakulj L, Vissers MN, Groen AK, Hutten BA, Lutjohann D, Veltri EP, Kastelein JJ. Baseline cholesterol absorption and the response to ezetimibe/simvastatin therapy: a post-hoc analysis of the ENHANCE trial. *J Lipid Res*. 2010 Apr;51(4):755-62.
- LAPLACE-2
 Robinson JG, Nedergaard BS, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R. Rationale and design of LAPLACE-2: a phase 3, randomized, double-blind, placebo- and ezetimibe-controlled trial evaluating the efficacy and safety of evolocumab in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy. *Clin Cardiol*. 2014 Apr;37(4):195-203.
- LAPLACE-2
 Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R; LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 May 14;311(18):1870-82.
- DESCARTES
 Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth E, Koren MJ, Ballantyne CM, Monsalvo ML, Tsirotsonis K, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014 May 8;370(19):1809-19.
- DESCARTES
 Blom DJ, Djedjos CS, Tsirotsonis K, Wasserman SM, Scott R, Roth E. Abstract 17005: Effects of Evolocumab Treatment on Serum Adrenal and Gonadal Hormone Levels: Results from the 52week, Phase 3, Doubleblind, Randomized, Placebo-controlled DESCARTES Study. *Circulation*. 2014; 130: A17005.
- LAPLACE(TIMI)-1
 Desai NR, Kohli P, Giugliano RP, O'Donoghue ML, Somaratne R, Zhou J, Hoffman EB, Huang F, Rogers WJ, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS. AMG145, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin kexin type 9, significantly reduces lipoprotein(a) in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy: an analysis from the LDL-C Assessment with Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with Statin Therapy (LAPLACE)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 57 trial. *Circulation*. 2013 Aug 27;128(9):962-9.
- LAPLACE(TIMI)-1
 Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Rogers WJ, Somaratne R, Huang F, Liu T, Mohanavelu S, Hoffman EB, McDonald ST, Abrahamsen TE, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS; LAPLACE-TIMI 57 Investigators. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet*. 2012 Dec 8;380(9858):2007-17.
- LAPLACE(TIMI)-1
 Kohli P, Desai NR, Giugliano RP, Kim JB, Somaratne R, Huang F, Knusel B, McDonald S, Abrahamsen T, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS. Design and rationale of the LAPLACE-TIMI 57 trial: a phase II, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of a monoclonal antibody inhibitor of PCSK9 in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy. *Clin Cardiol*. 2012;35(7):385-91.
- LAPLACE(TIMI)-1
 Desai NR, Giugliano RP, Zhou J, Kohli P, Somaratne R, Hoffman E, Liu T, Scott R, Wasserman SM, Sabatine MS. AMG 145, a monoclonal antibody against PCSK9, facilitates achievement of national cholesterol education program-adult treatment panel III low-density lipoprotein cholesterol goals among high-risk patients: an analysis from the LAPLACE-TIMI 57 trial (LDL-C assessment with PCSK9 monoclonal antibody inhibition combined with statin therapy-thrombolysis in myocardial infarction 57). *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 11;63(5):430-3.
- LAPLACE(TIMI)-1
 Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Somaratne R, Huang F, Monnavelu S, McDonald ST, Abrahamsen TE, Wassermann SM, Scott R, Sabatine MS, Brigham and Womens Hosp, Boston, MA, Amgen, Inc, Thousand Oaks, CA, Brigham Womens Hosp, Boston, MA LAPLACE-TIMI 57 Primary Results. *Circulation* 126(23): 2790-2791.
- LAPLACE(TIMI)-1
 Kohli P, Desai NR, Giugliano RP, O'Donoghue ML, Somaratne R, Hoffman EB, Huang F, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS. Abstract 17630: Reduction in Lipoprotein (a) with the PCSK9 Inhibitor AMG145 in Hypercholesterolemic Patients on Background Statin: Results from the LAPLACE-TIMI 57 Trial. *Circulation*

- 126(21).
- Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, GebSKI V, Wasserman SM, Stein EA. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA*. 2012 Dec 19;308(23):2497-506.
- GAUSS-1 Sullivan D, Civeira F, Watts GF, Shou MB, Tikkanen MJ, Simons LA, Masana L, Kim JB, Xue A, Stein EA. Intolerance to statins and response to PCSK9 inhibition with AMG 145. *European Heart Journal* 34((Sullivan D.) Department of Clinical Biochemistry, Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, Australia): 135.
- Sullivan D, Olson A, Scott R, Kim JB, Xue A, Liu T, Wasserman SM, Stein E. Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects (GAUSS): Interim Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Circulation* 126(23): 2782.
- GAUSS-2 Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M; GAUSS- Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 17;63(23):2541-8.
- Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Stroes E. Design and rationale of the GAUSS-2 study trial: a double-blind, ezetimibe-controlled phase 3 study of the efficacy and tolerability of evolocumab (AMG 145) in subjects with hypercholesterolemia who are intolerant of statin therapy. *Clin Cardiol*. 2014 Mar;37(3):131-9.
- Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Stroes E. Clinical Profile of Statin Intolerance in the Phase 3 Gauss-2 Study. *Canadian Journal of Cardiology* 30(10): S79.
- Koren M, Giugliano RP, Raal F, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, Nelson P, Xu F, Sabatine M. Randomized Comparison of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Long-term Administration of AMG 145 versus Standard of Care in 1104 Patients: 52-week Results from the OSLER Study. *Circulation* 128(24): 2717-2718.
- Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, Somaratne R, Nelson P, Liu T, Scott R, Wasserman SM, Sabatine MS; 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 Jan 14;129(2):234-43.
- Koren M, Giugliano RP, Raal F, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, Nelson P, Xu F, Sabatine M. Safety, tolerability, and efficacy of long-term administration of AMG 145: preliminary results from the OSLER study. *European Heart Journal* 34((Koren M.) Jacksonville Center For Clinical Research, Jacksonville, United States): 767.
- OSLER-1 Koren MJ, Giugliano RP, Raal F, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, Scott R, Somaratne R, Nelson P, Liu T, Xu F, Wasserman SM, Sabatine MS. Safety, Tolerability, and Efficacy of Long-Term Administration of AMG 145: Preliminary Results from the Osler Study. *Canadian Journal of Cardiology* 29(10): S332.
- OSLER-2 Koren MJ, Blom D, Giugliano RP, Stroer E, Somaratne R, Lowy A, Monsalvo ML, Hsu HCh, Wasserman SM, Scorr R, Sabatine MS. Abstract 16865: Safety and Tolerability of Very Low LDL-C Levels in Patients Treated with 52 Weeks of Evolocumab (AMG 145). *Circulation* 130.
- 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.
- Toth PP, Sattar N, Genest J, Descamps OS, Dent R, Djedjos C, Legg J, Wasserman S, Stein E. A comprehensive safety analysis of 6026 patients from phase 2 and 3 short and long term clinical trials with evolocumab (amg 145). *Journal of the American College of Cardiology* (2015) 65:10 SUPPL. 1 (A1351).
- 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.
- YUKAWA Hirayama A, Honarpour N, Yoshida M, Yamashita S, Huang F, Wasserman SM, Teramoto T. Effects of evolocumab (AMG 145), a monoclonal antibody to PCSK9, in hypercholesterolemic, statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk—primary results from the phase 2 YUKAWA study. *Circ J*. 2014;78(5):1073-82.
- MENDEL-1 Koren MJ, Scott R, Kim JB, Knusel B, Liu T, Lei L, Bolognese M, Wasserman SM. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*. 2012 Dec 8;380(9858):1995-2006.
- Koren, M. J., R. Scott, et al. Efficacy and Safety of a Fully Human Monoclonal Antibody against Pcsk9 as Monotherapy for Hypercholesterolemia: Results from the Mendel Study, a Global Phase 2 Trial of AMG 145. *Circulation* 126(23): 2791.
- MENDEL-2 Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Bays H; MENDEL- Investigators. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 17;63(23):2531-40.
- Zhang 2015 Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, Xie J, Kang LN, Xu B. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med*. 2015 Jun 23;13:123
- Navarese 2015 Navarese EP, Kolodziejczak M. et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Jul 7;163(1):40-51.

Pozostałe publikacje

- PONS 2011 Projekt PONS (POLish-Norwegian Study) 2011 r. <http://www.projectpons.pl/>
- Banach 2015 Banach M, Rizzo M, Toth PP. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2015 Mar 16;11(1):1-23.
- Nordestgaard 2013 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE; 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.
- Hovingh 2015 Hovingh KG, Gandra SR, McKendrick J, et al. Identification and management of statin-intolerance: A survey of clinicians from 13 countries. Poster presentation at the 17th International Symposium on Atherosclerosis; Amsterdam, The Netherlands; May 23-26, 2015
- Ara 2008 Ara R, Pandor A, Tumor I, et al. Estimating the health benefits and costs associated with ezetimibe coadministered with statin therapy compared with higher dose statin monotherapy in patients with established cardiovascular disease: results of a Markov model for UK costs using data registries. *Clin Ther.* 2008 Aug;30(8):1508-23.
- Ara 2008 Ara R, Pandor A, Tumor I. Cost effectiveness of ezetimibe in patients with cardiovascular disease and statin intolerance or contraindications: a Markov model. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008;8(6):419-27
- D'Agostino 2008 D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-53
- Golicki 2015 Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(1-2):18-26.
- Grzeszczak 2012 Grzeszczak W, Czupryniak L, Kolasa K, et al. 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
- Matza 2015 Matza LS, Stewart KD, Shrawanthi RG, et al. Acute and Chronic Impact of Cardiovascular Events on Health State Utilities. *BMC Health Services Research* 2015;15:173
- Szmurło 2011 Szmurło D, Schubert A, Kostrzevska K, et al. 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
- Wilson 2012 Wilson PWF, D'Agostino R, Bhatt DL et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med.* 2012;125(7):695-703.
- GAUSS-2 GAUSS-2 (Study 20110116) Clinical Study Report. Amgen data on file. 06 April 2014
- LAPLACE-2 LAPLACE-2 (Study 20110115) Clinical Study Report. Amgen data on file. 07 April 2014
- RUTHERFORD-2 RUTHERFORD-2 (Study 20110117) Clinical Study Report. Amgen data on file. 08 April 2014.
- Koren 2014 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
- Koren 2015 Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, et al; for the OSLER Investigators. Two year analysis of the safety, tolerability and efficacy of evolocumab: The OSLER-1 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(10S):A1364
- Sabatine 2015 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

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- PFP 2012 Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia, Wytoczne Rady Redakcyjnej PFP dotyczący dyslipidemii (Aktualizacja 03.2012), <http://www.pfp.edu.pl/index.php?id=wytlipidy2> (dostęp 10.11.2015 r.)
- PTK/PGR 2012 Wożakowska-Kapton B. et al. Zalecenia postępowania w dyslipidemii – propozycja algorytmu dla lekarzy rodzinnych. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2012; 6(6): 261-282.
- NICE 2014 National Institute for Health and Clinical Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Issued: July 2014 last modified: January 2015.
- IAS 2014 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.
- IFHF 2014 Watts F.G., Gidding S. et al Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 171 (2014) 309–325
- Guyton 2014 Guyton JR. et al. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. *J Clin Lipid* 8:72-81
- ACC/AHA 2013 Stone NJ, Robinson JG, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002. Epub 2013 Nov 12. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):3024-3025.
- ESC/EAS 2012 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). *European Heart*

Journal (2012) 33, 1635–1701
NICE 2008 NICE, Familial hypercholesterolaemia: identification and management Clinical guideline Published: 27 August 2008

Pozostałe publikacje

ChPL Repatha Charakterystyka Produktu Leczniczego Repatha (08.2015 r.)
Szczeklik 2014
EMA 2013 European Medicines Agency 21 marca 2013 r. EMA/275097/2013, EMEA/H/C/002429, Odmowa wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla leku Kynamro (mipomersen)
DSUR Development Safety Update Report
Raport 2003 Wykrywanie, ocena i leczenie hipercholesterolemii u dorosłych - cz. IV
III Raport Zespołu Ekspertów National Cholesterol Education Program (USA)
<http://www.mp.pl/artykuly/14970> (dostęp 11.12.2015 r.)
SFEL 2013 Rynkiewicz A., Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. Kardiologia Polska 2013; 71, 1: 107–111

14. Załączniki

Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Repatha stosowanego w leczeniu hipercholesterolemii, [REDACTED], Warszawa, 2015

Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Repatha stosowanego w leczeniu hipercholesterolemii, [REDACTED] Warszawa, 2015

Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku dla leku Repatha stosowanego w leczeniu hipercholesterolemii, [REDACTED], Warszawa, 2015

Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku dla leku Repatha stosowanego w leczeniu hipercholesterolemii, [REDACTED], Warszawa, 2015

Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku dla leku Repatha stosowanego w leczeniu hipercholesterolemii, [REDACTED], Warszawa, 2015

Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Repatha zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.2483.4.2015.DD