

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

**Uzupełnienie analiz HTA  
względem minimalnych wymagań**



Warszawa  
kwiecień 2019



**Autorzy raportu:**

[REDACTED]

**Adres do korespondencji:**

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

**Konflikt interesów:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Amgen Sp. z o.o.

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Amgen Sp. z o.o.  
ul. Puławska 145  
02-715 Warszawa  
tel.:+48 22 581 30 00  
fax:+48 22 581 30 01



## Spis treści

<b>1 Uwaga nr 1</b> .....	<b>6</b>
1.1 Analiza kliniczna.....	7
1.1.1 Strategia wyszukiwania badań i selekcja badań.....	8
1.1.2 Wyniki porównania ewolokumabu i alirokumabu .....	23
1.2 Analiza ekonomiczna.....	40
1.2.1 Zakres analizy - minimalne wymagania .....	40
1.2.2 Koszty ewolokumabu .....	42
1.2.3 Koszty alirokumabu .....	45
1.2.4 Efekty zdrowotne.....	47
1.2.5 Wyniki.....	47
1.3 Analiza wpływu na budżet .....	49
1.3.1 Oszacowania aktualnych rocznych wydatków płatnika .....	51
1.3.2 Analiza [REDACTED] .....	51
1.3.3 Analiza [REDACTED] .....	55
1.3.4 Podsumowanie i wnioski .....	58
1.4 Analiza racjonalizacyjna.....	59
<b>2 Uwaga nr 2</b> .....	<b>60</b>
<b>3 Uwaga nr 3</b> .....	<b>61</b>
<b>4 Uwaga nr 4</b> .....	<b>63</b>
4.1 Horyzont czasowy.....	63
4.2 Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń sercowo naczyniowych.....	66
4.3 Przerywanie terapii ewolokumabem .....	69
<b>5 Uwaga dodatkowa nr 1</b> .....	<b>72</b>
<b>6 Uwaga dodatkowa nr 2</b> .....	<b>73</b>
<b>7 Uwaga dodatkowa nr 3</b> .....	<b>75</b>
<b>Spis tabel</b> .....	<b>81</b>
<b>Spis rycin</b> .....	<b>84</b>
<b>Piśmiennictwo</b> .....	<b>85</b>

## 1 Uwaga nr 1

Przeegląd systematyczny nie zawiera porównania z refundowanym komparatorem, mimo, że refundowany komparator istnieje (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). W przekazanych przez Wnioskodawcę analizach nie przedstawiono porównania z alirokumabem (produkt leczniczy Praluent), który należy do tej samej klasy leków (inhibitory PCSK9) co ewolokumab.

Preparat Praluent znajduje się na liście leków refundowanych w Polsce od 1 listopada 2018 r. i finansowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)” stanowiącym załącznik B.101. do obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego dla leków Repatha, wnioskodawca założył dołączenie wnioskowanej technologii do istniejącego programu lekowego, z zachowaniem aktualnych kryteriów udziału w programie dotyczących pacjentów leczonych alirokumabem.

Wniosek dotyczący objęcia refundacją produktu Repatha został złożony do Ministerstwa Zdrowia 19 października 2018 r., tj. tuż przed włączeniem alirokumabu listę leków refundowanych, czym wnioskodawca uzasadnia odrzucenie leku Praluent jako technologii alternatywnej. Agencja zwraca jednak uwagę, że w listopadzie 2018 r. wnioskodawca dokonał aktualizacji zapisów projektu programu lekowego dołączonego do wniosku refundacyjnego (pismo nr MZ-87/2018 / PLR4600.3917.2018.5.MK), ujednolicając je z zapisami obecnie obowiązującego programu lekowego dedykowanego produktowi Praluent. Wnioskodawca nie dokonał jednakże aktualizacji analiz HTA, w których należałoby uwzględnić porównanie z aktualnie refundowanym komparatorem jakim jest w obecnej sytuacji alirokumab.

W związku z powyższym, Agencja uznaje, że podstawowym komparatorem dla ewolokumabu jest alirokumab, natomiast kontynuację dotychczasowej terapii statynami i ezetymibem (najlepsze leczenie wspomagające) oraz zabieg LDL aferezy należy uznać za komparatory dodatkowe. Stanowisko Agencji znajduje potwierdzenie w postępowaniu refundacyjnym w np. w Szkocji czy w Niemczech.

**W opinii Agencji, brak porównania ewolokumabu z alirokumabem, które zgodnie z założeniami wnioskodawcy finansowane byłyby we wspólnym programie lekowym i tożsamej populacji pacjentów, uniemożliwia wiarygodne wnioskowanie co do zasadności objęcia refundacją wnioskowanej technologii.**

W związku z powyższym niespełnione są również zapisy § 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia oraz zapisy w zakresie całości analizy ekonomicznej (§ 5 Rozporządzenia) i analizy wpływu na budżet (§ 6 Rozporządzenia).

### Uzupełnienie analiz o porównanie z alirokumabem

Obecnie produkt leczniczy Praluent jest refundowany w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej i w związku z tym, przychyłając się do prośby AOTMiT oraz rozumiejąc zasadność takiego porównania, przedstawiamy poniżej uzupełnienie analiz o porównanie z alirokumabem.

Jednocześnie należy podkreślić, że zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ<sup>1</sup> refundowaną technologię opcjonalną definiuje się jako „*technologię opcjonalną finansowaną ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku*”. Alirokumab znalazł się na liście leków refundowanych obowiązującej od listopada 2018 r. (lista z 26 października 2018 r.). W dniu złożenia wniosku nie była dostępna jeszcze lista refundacyjna na listopad-grudzień 2018 (ani nawet jej projekt, opublikowany 23 października 2018 r.), zatem alirokumab nie został uwzględniony w analizach, a podejście to jest zgodne z minimalnymi wymaganiami MZ.<sup>1</sup> **Stąd w zakresie wyboru komparatorów pierwotnie przygotowane analizy spełniają minimalne wymagania. W związku z refundacją we wnioskowanym wskazaniu alternatywnego inhibitora PCSK9i od listopada, rozumiemy wskazaną przez Agencję potrzebę porównania z alirokumabem. W ramach uzupełnienia pierwotnego raportu HTA przedstawiono poniżej porównanie ewolokumabu z alirokumabem (analiza kliniczna — rozdz. 1.1, analiza ekonomiczna — rozdz. 1.2, analiza wpływu na budżet — rozdz. 1.3).**

## **1.1 Analiza kliniczna**

Przeprowadzono przegląd badań klinicznych (pierwotnych i wtórnych) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ewolokumabu w porównaniu z alirokumabem w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*, HeFH). Kryteria wykluczenia z przeglądu pozostają bez zmian (patrz rozdz. 3.1.2 w *Analizie klinicznej*), a w kryteriach włączenia do przeglądu zmieniono definicję komparatora na alirokumab w dawkowaniu zgodnym z programem lekowym dla alirokumabu („*Zalecane dawkowanie alirokumabu to: 150 mg alirokumabu podawane podskórnym co 2 tygodnie, w skojarzeniu ze statyną stosowaną razem z ezetymibem*”<sup>2</sup>; pozostałe kryteria jak w rozdz. 3.1.1 *Analizy klinicznej*).

Alirokumab jest obecnie refundowany we wskazaniu takim jak wnioskowane dla ewolokumabu, tj. u chorych z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej z LDL-C > 160 mg/dl (4,1 mmol/dl), stąd w ramach kryteriów włączenia do przeglądu zawężono kryteria do subpopulacji chorych z LDL-C > 160 mg/dl.

W przypadku efektywności praktycznej nie zawężono populacji do konkretnego poziomu LDL-C, zakładając a priori, że skuteczność praktyczna dotyczy szerokiej i heterogenicznej populacji chorych.

---

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT: „W uzasadnionych przypadkach dopuszcza się możliwość przeprowadzenia analizy klinicznej wyłącznie w oparciu o wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych (konieczność wykonania analizy klinicznej w krótkim czasie, odnaleziony przegląd lub przeglądy są systematyczne, aktualne, odpowiadają na postawione pytanie badawcze, a metodyka spełnia wymogi jakościowe). W celu weryfikacji aktualności przeglądu należy przeprowadzić przeszukiwanie baz informacji medycznej ukierunkowane na identyfikację badań opublikowanych w okresie późniejszym niż objęty wyszukiwaniem w opublikowanym przeglądzie.”<sup>3</sup>

W związku z tym w pierwszym etapie przeprowadzono przegląd opracowań wtórnych dla ewolokumabu w porównaniu z alirokumabem (porównanie bezpośrednie lub pośrednie) – zdecydowano się na zweryfikowanie pełnych tekstów przeglądów również w przypadku, gdy były przeprowadzone w szerszej populacji niż wnioskowana w celu odnalezienia wszystkich potencjalnych badań w HeFH oraz sprawdzenia, czy nie ma w nich wyników dla subpopulacji chorych z HeFH i LDL-C > 160 mg/dl.

W kolejnym etapie poszukiwano badań pierwotnych dla ewolokumabu i alirokumabu pod kątem porównania bezpośredniego lub pośredniego skuteczności klinicznej (i bezpieczeństwa) po najbardziej aktualnej dacie odcięcia z odnalezionych opracowań wtórnych. W przypadku efektywności praktycznej, w związku z dostępnością badania oceniającego efektywność praktyczną zarówno ewolokumabu jak i alirokumabu (badanie Shah 2017<sup>4,5,6,7</sup>) odnalezionego uprzednio w *Analizie klinicznej*, poszukiwano jedynie badań obejmujących oba te leki jednocześnie (porównanie bezpośrednie).

### **1.1.1 Strategia wyszukiwania badań i selekcja badań**

#### **1.1.1.1 Badania wtórne**

##### **1.1.1.1.1 Strategia wyszukiwania**

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 26.03.2019 r. w przypadku bazy MEDLINE i 25.03.2019 r. w przypadku pozostałych przeszukiwanych baz. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane poniższe strategie.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących punktów końcowych, daty lub języka publikacji. W przypadku bazy MEDLINE (PubMed) zastosowano filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych, głównie przeglądów systematycznych i metaanaliz, dostępny na stronie internetowej *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health*<sup>8</sup>, natomiast w przypadku bazy EMBASE zastosowano filtr pochodzący ze strony internetowej *Clinical Evidence (BMJ)*<sup>9</sup>. Wyszukiwanie w bazach *Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* przeprowadzono bez specyficznych filtrów ze względu na małą ilość trafień.



**Tab. 1. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w porównaniu do alirokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 26.03.2019 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	evolocumab [nm]	248
#2	evolocumab [tw]	493
#3	AMG 145 [tw] OR AMG-145 [tw] OR AMG145 [tw]	43
#4	Repatha [tw]	27
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	510
#6	alirocumab [nm]	225
#7	alirocumab [tw]	434
#8	monoclonal antibody REGN727 [tw]	22
#9	REGN727 monoclonal antibody [tw]	1
#10	SAR236553 [tw]	20
#11	SAR-236553 [tw]	2
#12	Praluent [tw]	36
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	445
#14	#5 AND #13	269
#15	familial [tw]	116 101
#16	heterozygous [tw]	62 074
#17	#15 OR #16	172 480
#18	hypercholesterolemia [mh]	25 019
#19	hypercholesterolemia [tw]	39 880
#20	hypercholesterolemias [tw]	63
#21	hypercholesteremia [tw]	1 222
#22	hypercholesteremias [tw]	2
#23	hypercholesterolaemia [tw]	5 009
#24	hypercholesterolaemias [tw]	18
#25	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	43 154
#26	#17 AND #25	7 006
#27	#14 AND #26	115
#28**	(systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR drug class reviews [ti]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based [ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND	420 559

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	<pre>(review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (pre determined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [tiab] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw])) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt] OR comment [pt])</pre>	
#29	#27 AND #28	14

\* filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health*.<sup>B</sup>

**Tab. 2. Strategia w wyszukiwaniu publikacji do tyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w porównaniu do alirocumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 25.03.2019 r.**

Identifier	Keywords	Number of outputs
#1	'evolocumab'/exp	1 409
#2	evolocumab	1 472
#3	'AMG-145' OR AMG145 OR 'AMG 145'	211
#4	repatha	120
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1 502
#6	'alirocumab'/exp	1 263
#7	alirocumab	1 316
#8	'monoclonal antibody REGN727'	2
#9	'REGN727 monoclonal antibody'	2

Identifier	Keywords	Number of outputs
#10	SAR236553	40
#11	'SAR-236553'	101
#12	Praluent	110
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1 328
#14	#5 AND #13	892
#15	familial	158 610
#16	heterozygous	87 031
#17	#15 OR #16	236 858
#18	'hypercholesterolemia'/exp	69 534
#19	hypercholesterolemia	76 376
#20	hypercholesteremias	106
#21	hypercholesteremia	798
#22	hypercholesteremias	2
#23	hypercholesterolaemia	6 721
#24	hypercholesterolaemias	23
#25	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	77 769
#26	#17 AND #25	13 074
#27	#14 AND #26	445
#28*	'review'/exp	2 495 951
#29*	(literature NEAR/3 review*):ab,ti	321 318
#30*	'meta analysis'/exp	157 430
#31*	'systematic review'/exp	195 604
#32*	#28 OR #29 OR #30 OR #31	2 752 625
#33*	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti	237 328
#34*	'retracted article'	545
#35*	#33 OR #34	237 854
#36*	#32 AND #35	186 278
#37*	(systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti	185 719
#38*	'meta analysis':ab,ti	158 548
#39*	meta?anal*:ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	9 511
#40*	#38 OR #39	163 123
#41*	#36 OR #37 OR #40	350 093
#42	#27 AND #41	32

\*\* filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *Clinical Evidence (BMJ)*.<sup>9</sup>

**Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności bezpieczeństwa ewolokumabu w porównaniu do alirokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 25.03.2019 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	evolocumab (Word variations have been searched)	167
#2	'AMG-145' OR AMG145 OR 'AMG 145' (Word variations have been searched)	79
#3	repatha (Word variations have been searched)	1
#4	#1 OR #2 OR #3	204
#5	alirocumab (Word variations have been searched)	204
#6	'monoclonal antibody REGN727' (Word variations have been searched)	11
#7	'REGN727 monoclonal antibody' (Word variations have been searched)	11
#8	SAR236553 (Word variations have been searched)	24
#9	'SAR-236553' (Word variations have been searched)	1
#10	Praluent (Word variations have been searched)	2
#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	212
#12	#4 AND #11	23
#13	familial (Word variations have been searched)	2 659
#14	heterozygous (Word variations have been searched)	844
#15	#13 OR #14	3 217
#16	MeSH descriptor: [Hypercholesterolemia] explode all trees	3 106
#17	hypercholesterolemia (Word variations have been searched)	6 174
#18	hypercholesterolemias (Word variations have been searched)	19
#19	hypercholesteremia (Word variations have been searched)	62
#20	hypercholesteremias (Word variations have been searched)	2
#21	hypercholesterolaemia (Word variations have been searched)	6 174
#22	hypercholesterolaemias (Word variations have been searched)	49
#23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	6 207
#24	#15 AND #23	711
#25	#12 AND #24	<b>13</b>
	#25 in Clinical Trials	10
	#25 in Cochrane Reviews	1
	#25 in Clinical Answers	1
	#25 in Cochrane Protocols	1

**Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w porównaniu do alirocumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 25.03.2019 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	evolocumab	2
#2	AMG-145 OR AMG145 OR AMG 145	2
#3	repatha	0
#4	#1 OR #2 OR #3	2
#5	alirocumab	3
#6	monoclonal antibody REGN727	0
#7	REGN727 monoclonal antibody	0
#8	SAR236553	1
#9	SAR-236553	0
#10	Praluent	0
#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	4
#4	#4 AND #11	0

#### 1.1.1.1.2 Selekcja badań

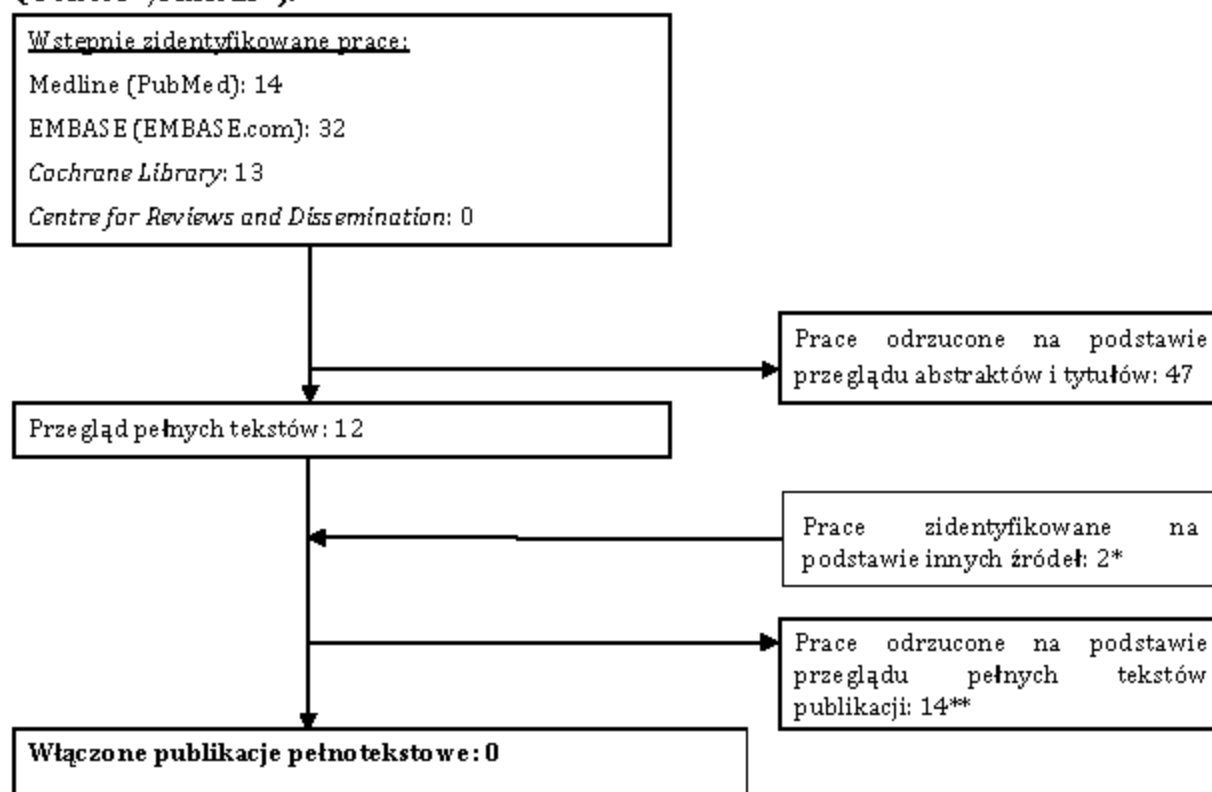
Wyszukiwania i selekcji badań oraz oceny wiarygodności badań klinicznych dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (P.S., E.W.; metodyka zgodna z Analizą kliniczną złożoną do AOTMiT).

Z odnalezionych 14 badań wtórnych z cechami przeglądu systematycznego żaden nie dotyczył zawężonej specyficznie do wnioskowanej populacji chorych, tj. dorosłych pacjentów z HeFH ze stężeniem LDL-C >160 mg/dl (badania pierwotne dla ewolokumabu w HeFH nie były zawężone do LDL-C >160 mg/dl). W związku z tym, że do analizy nie zostało formalnie włączone żadne opracowanie wtórne, w niniejszej analizie nie wykonano oceny ich jakości wg skali AMSTAR.

Diagram wg QUOROM<sup>54</sup>/PRISMA<sup>55</sup> przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań wtórnych przedstawiono na poniższym schemacie.

Spis badań wykluczonych przedstawiono w Tab. 5.

**Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań wtórnych dotyczących porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ewolokumabu i alirokumabu (diagram QUOROM<sup>54</sup>/PRISMA<sup>55</sup>).**



\* dodatkowe dowody naukowe (2 publikacje)

\*\* 6 - publikacje lub abstrakty zawierające analizę łączną dla przeciwciał monoklonalnych PCSK9, bez porównania leków; 8 - brak porównania skuteczności i/lub bezpieczeństwa ewolokumabu z alirokumabem w docelowej populacji chorych (niewłaściwa populacja).

### 1.1.1.1.3 Spis badań wykluczonych

**Tab. 5. Badania wtórne wykluczone z przeglądu systematycznego.**

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Cao YX., Liu HH., Li S., Li JJ., A Meta-Analysis of the Effect of PCSK9-Monoclonal Antibodies on Circulating Lipoprotein (a) Levels, <i>American Journal of Cardiovascular Drugs</i> 2019, 19(1), 87-97.	łączna analiza dla przeciwciał monoklonalnych PCSK9; brak porównania pomiędzy lekami
2	Dicembrini I., Giannini S., Ragghianti B., Mannucci E., Monami M., Effects of PCSK9 inhibitors on LDL cholesterol, cardiovascular morbidity and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Journal of Endocrinological Investigation</i> 2019.	niewłaściwa populacja

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
3	Cao YX., Li S., Liu HH., Li JJ., Impact of PCSK9 monoclonal antibodies on circulating hs-CRP levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, <i>BMJ Open</i> 2018, 8.	łączna analiza dla przeciwciał monoklonalnych PCSK9; brak porównania pomiędzy lekami
4	Alturki A., Marafi M., Alturki H., Thanassoulis G., Tardif J., Huynh T., The effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies on mortality and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Canadian Journal of Cardiology</i> 2017, 33, S120.	publikacja dostępna jedynie w formie abstraktu konferencyjnego, łączna analiza dla przeciwciał monoklonalnych PCSK9; brak porównania pomiędzy lekami
5	Bernocchi O., Casula M., Scotti L., Tragni E., Corrao G., Catapano A. L., LDL-cholesterol reduction with PCSK9 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Nutrition, Metabolism &amp; Cardiovascular Diseases</i> 2017, 27(1), e28.	publikacja dostępna jedynie w formie abstraktu konferencyjnego, niewłaściwa populacja
6	Li B., Hao PP., Zhang Y., Yin RH., Kong QZ., Cai XJ., Zhao Z., Qi JN., Li Y., Xiao J., Wang F., Yi W., Ji XP., Su GH., Efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody in adults with familial hypercholesterolemia, <i>Oncotarget</i> 2017, 8(18), 30455-30463.	niewłaściwa populacja
7	Schmidt AF., Pearce LS., Wilkins JT., Overnigton JP., Hingorani AD., Casas JP., PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease (Review), <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017, 4.	łączna analiza dla przeciwciał monoklonalnych PCSK9; brak porównania pomiędzy lekami
8	Singh A., Gaviria S. C., Chada L., Qamar O. A., Soliman O., Kharratian D., Qamar A., Blankstein R., Dickerman B., Hernan M., Healy B., PCSK9 Inhibitors in Familial Hypercholesterolemia: a Meta-Analysis of 9 Randomized Controlled Trials, <i>Cardiovascular Quality and Outcomes</i> 2017, 10, A046.	publikacja dostępna jedynie w formie abstraktu konferencyjnego, niewłaściwa populacja
9	Toth P. P., Worthy G., Gandra S. R., Sattar N., Bray S., Cheng LI., Bridges I., Worth G. M., Dent R., Forbes C. A., Deshpande S., Ross J., Kleijnen J., Stroes E. S. G., Systematic Review and Network Meta-Analysis on the Efficacy of Evolocumab and Other Therapies for the Management of Lipid Levels in Hyperlipidemia, <i>Journal of American Heart Association</i> 2017, 6(10).	niewłaściwa populacja
10	Gouni-Berthold I., Descamps OS, Fraass U, Hartfield E, Allcott K, Dent R, März W. Systematic review of published phase 3 data on anti-PCSK9 monoclonal antibodies in patients with hypercholesterolaemia, <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 2016, 82(6), 1412-1443.	niewłaściwa populacja

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
11	McDonagh M, Peterson K, Holzhammer B, Fazio S. A Systematic Review of PCSK9 Inhibitors Alirocumab and Evolocumab, <i>Journal of Managed Care &amp; Specialty Pharmacy</i> 2016, 22(6), 641-653q.	niewłaściwa populacja
12	Mueller Z. T., Craddock K. E., Pitclick J. M., Crannage A. J., PCSK9 Inhibitors: An Emerging Class of Medications, <i>Journal of Pharmacy Technology</i> 2016, 32(5), 201-209.	niewłaściwa populacja
13	Peng Wan, Peng Wei, Qian Z., Ke Z., Yi L., Jian Z., Chongrong Q., Qiang F. Therapeutic efficacy of PCSK9 monoclonal antibodies in statin-nonresponsive patients with hypercholesterolemia and dyslipidemia: A systematic review and meta-analysis, <i>International Journal of Cardiology</i> 2016, 222, 119-129.	łączna analiza dla przeciwciał monoklonalnych PCSK9; brak porównania pomiędzy lekami
14	Sahebkar A., Giosia P. D., Stamerra C. A., Grassi D., Pedone C., Ferretti G., Bacchetti T., Ferri C., Giorgini P., Effect of monoclonal antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein levels: a meta-analysis of 16 randomised controlled treatment arms, <i>British Journal of Pharmacology</i> 2016, 81(6), 1175-1190.	łączna analiza dla przeciwciał monoklonalnych PCSK9; brak porównania pomiędzy lekami

### 1.1.1.2 Badania pierwotne

#### 1.1.1.2.1 Strategia wyszukiwania

W związku z szerszą niż wnioskowana populacją analizowaną w opracowaniach wtórnych żadne z nich nie zostało włączone do niniejszej analizy, jednakże pełne teksty tych przeglądów, a także badania odnalezione w złożonej *Analizie klinicznej* dla ewolokumabu, do której odnoszą się niniejsze uwagi, wykorzystano w celu odnalezienia wszystkich potencjalnych badań w HeFH, a następnie badania te uzupełniono o badania opublikowane w okresie późniejszym niż objęty wyszukiwaniem w opublikowanym przeglądzie Cao 2018b<sup>10</sup> (przegląd z najbardziej aktualną datą odcięcia z odnalezionych opracowań wtórnych), tj. od 1 lipca 2018 r.

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 26.03.2019 r. (w przypadku bazy *Centre for Reviews and Dissemination*) i 27.03.2019 r. (w przypadku pozostałych przeszukiwanych baz). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane poniższe strategie.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących punktów końcowych, daty lub języka publikacji czy typu badań.



**Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w porównaniu do alirokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 27.03.2019 r. z datą odcięcia 01.07.2018 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	evolocumab [nm]	248
#2	evolocumab [tw]	494
#3	AMG 145 [tw] OR AMG-145 [tw] OR AMG145 [tw]	43
#4	Repatha [tw]	27
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	511
#6	alirocumab [nm]	225
#7	alirocumab [tw]	435
#8	monoclonal antibody REGN727 [tw]	22
#9	REGN727 monoclonal antibody [tw]	1
#10	SAR236553 [tw]	20
#11	SAR-236553 [tw]	2
#12	Praluent [tw]	36
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	446
#14	#5 OR #13	687
#15	familial [tw]	116 116
#16	heterozygous [tw]	62 089
#17	#15 OR #16	172 506
#18	hypercholesterolemia [mh]	25 020
#19	hypercholesterolemia [tw]	39 887
#20	hypercholesterolemias [tw]	63
#21	hypercholesteremia [tw]	1 222
#22	hypercholesteremias [tw]	2
#23	hypercholesterolaemia [tw]	5 010
#24	hypercholesterolaemias [tw]	18
#25	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	43 161
#26	#17 AND #25	7 008
#27	#14 AND #26	217
#28	#27 Filters: Publication date from 2018/07/01 to 2019/03/27	22

**Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w porównaniu do alirokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 27.03.2019 r. z datą odcięcia 01.07.2018 r.**

Identifier	Keywords	Number of outputs
#1	'evolocumab'/exp	1 412
#2	evolocumab	1 475

Identifier	Keywords	Number of outputs
#3	'AMG-145' OR AMG145 OR 'AMG 145'	211
#4	repatha	121
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1 505
#6	'alirocumab'/exp	1 265
#7	alirocumab	1 318
#8	'monoclonal antibody REGN727'	2
#9	'REGN727 monoclonal antibody'	2
#10	SAR236553	40
#11	'SAR-236553'	101
#12	Praluent	110
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1 330
#14	#5 OR #13	1 941
#15	familial	158 675
#16	heterozygous	87 073
#17	#15 OR #16	236 958
#18	'hypercholesterolemia'/exp	69 573
#19	hypercholesterolemia	76 417
#20	hypercholesterolemias	106
#21	hypercholesteremia	798
#22	hypercholesteremias	2
#23	hypercholesterolaemia	6 724
#24	hypercholesterolaemias	23
#25	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	77 811
#26	#17 AND #25	13 083
#27	#14 AND #26	772
#28	#27 AND [1-7-2018]/sd NOT [28-3-2019]/sd	145

**Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności bezpieczeństwa ewolokumabu w porównaniu do alirokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 27.03.2019 r. z datą odcięcia 01.07.2018 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	evolocumab (Word variations have been searched)	167
#2	'AMG-145' OR AMG145 OR 'AMG 145' (Word variations have been searched)	79
#3	repatha (Word variations have been searched)	1
#4	#1 OR #2 OR #3	204
#5	alirocumab (Word variations have been searched)	204

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#6	'monoclonal antibody REGN 727' (Word variations have been searched)	11
#7	'REGN727 monoclonal antibody' (Word variations have been searched)	11
#8	SAR236553 (Word variations have been searched)	24
#9	'SAR-236553' (Word variations have been searched)	1
#10	Praluent (Word variations have been searched)	2
#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	212
#12	#4 OR #11	393
#13	familial (Word variations have been searched)	2 659
#14	heterozygous (Word variations have been searched)	844
#15	#13 OR #14	3 217
#16	MeSH descriptor: [Hypercholesterolemia] explode all trees	3 106
#17	hypercholesterolemia (Word variations have been searched)	6 174
#18	hypercholesterolemias (Word variations have been searched)	19
#19	hypercholesteremia (Word variations have been searched)	62
#20	hypercholesteremias (Word variations have been searched)	2
#21	hypercholesterolaemia (Word variations have been searched)	6 174
#22	hypercholesterolaemias (Word variations have been searched)	49
#23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	6 207
#24	#15 AND #23	711
#25	#12 AND #24	90
#26	#25 with Cochrane Library publication date from Jul 2018 to Apr 2019	8
	#26 in Clinical Trials	8

**Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w porównaniu do alirocumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 26.03.2019 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	evolocumab	2
#2	AMG-145 OR AMG145 OR AMG 145	1
#3	repatha	0
#4	#1 OR #2 OR #3	3
#5	alirocumab	3

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#6	monoclonal antibody REGN727	0
#7	REGN 727 monoclonal antibody	0
#8	SAR236553	1
#9	SAR-236553	0
#10	Praluent	0
#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	4
#12	#4 OR #11	7
#13	#12 WHERE LPD FROM 01/07/2018 TO 26/03/2019	0

#### 1.1.1.2.2 Selekcja badań

Wyszukiwania i selekcji badań oraz oceny wiarygodności badań klinicznych dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (P.S., E.W.; metodyka zgodna z *Analizą kliniczną* złożoną do AOTMiT).

Z odnalezionych badań pierwotnych efektywności eksperymentalnej żadne nie dotyczyło zawężonej specyficznie do wnioskowanej populacji chorych, tj. dorosłych pacjentów z HeFH ze stężeniem LDL-C > 160 mg/dl i w związku z tym badania te nie zostały formalnie włączone do analizy, stąd brak jest oceny jakości odnalezionych badań wg skali Cochrane.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego 26/27.03.2019 r. odnaleziono 1 badanie efektywności praktycznej, które nie spełniało predefiniowanych kryteriów włączenia ze względu na zbyt małą liczebność chorych na poziomie min 20 chorych w grupie EVO (Brandt 2019; patrz rozdz. 1.1.1.2.3).

Diagram wg QUOROM<sup>54</sup>/PRISMA<sup>55</sup> przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych oraz badań efektywności praktycznej przedstawiono na poniższym schemacie.

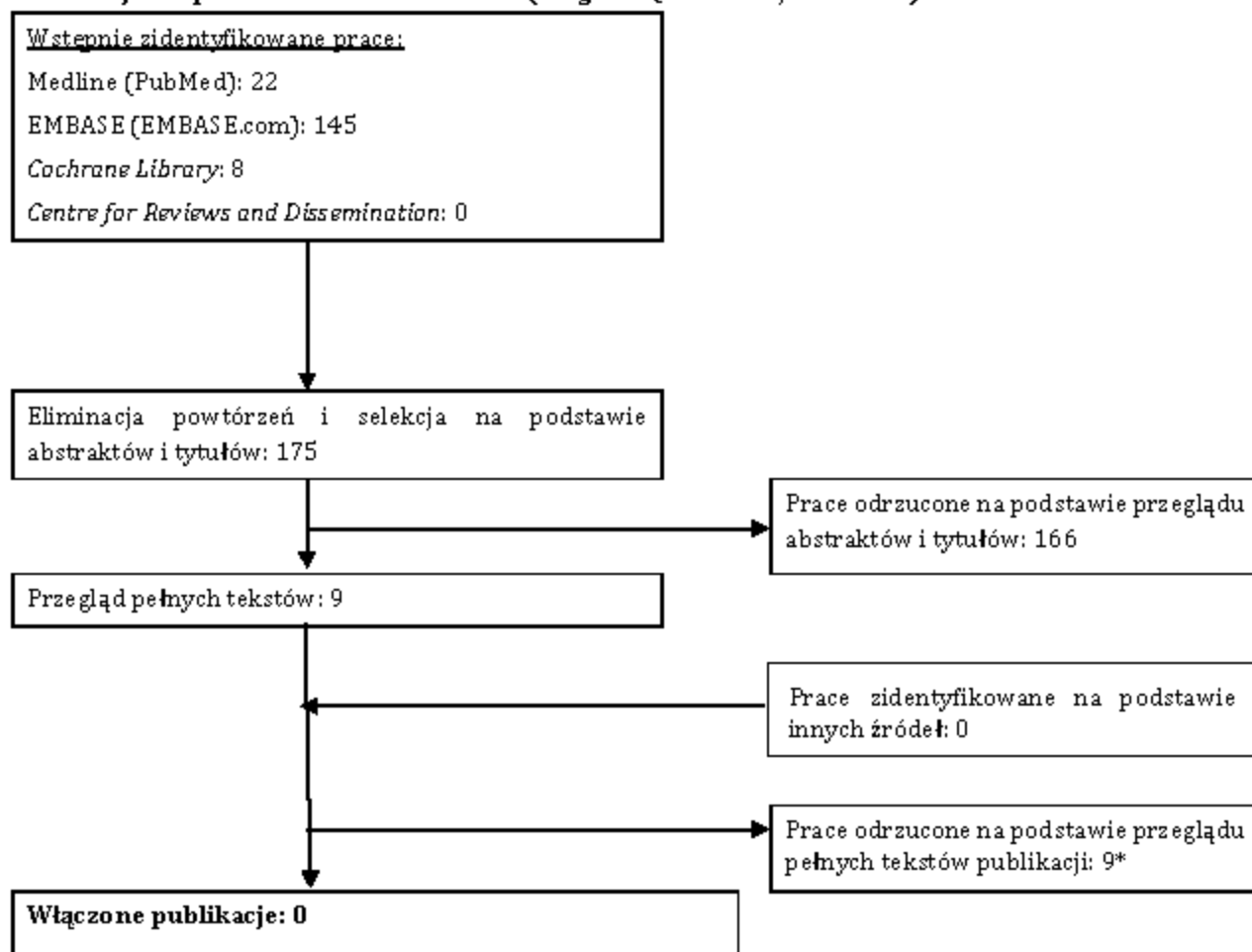
Spis badań wykluczonych przedstawiono w Tab. 10.

W rozdz. 1.1.2.2 przedstawiono wyniki badań pierwotnych dotyczących efektywności eksperymentalnej zidentyfikowanych w *Analizie klinicznej* oraz w ramach odnalezionych opracowań wtórnych (spis badań wykluczonych, patrz rozdz. 1.1.1.1.3).

W ramach przeglądu z 30.09.2019 r. odnaleziono 1 badanie, które włączono do analizy oceny efektywności praktycznej ewolokumabu — Shah 2017 (patrz *Analiza kliniczna*). Badanie to nie dotyczyło co prawda zawężonej specyficznie do wnioskowanej populacji

chorych, tj. dorosłych pacjentów z HeFH ze stężeniem LDL-C >160 mg/dl, niemniej jednak dotyczyło również pacjentów z HeFH oraz spełniało kryteria kwalifikacji do przeglądu w zakresie badanej liczby pacjentów. W badaniu tym poza ewolokumabem oceniano również alirokumab – uzupełnione wyniki badania o alirokumab przedstawiono w rozdz. 1.1.2.3.

**Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ewolokumabu (diagram QUOROM<sup>54</sup>/PRISMA<sup>55</sup>).**



\* kryteria wykluczenia patrz Tab.10.

### 1.1.1.2.3 Spis badań włączonych i wykluczonych

**Tab. 10. Badania pierwotne wykluczone z przeglądu systematycznego.**

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Efektywność eksperymentalna		
1	Teramoto T, Usami M, Takagi Y, Baccara-Dinet MT; ODYSSEY Japan Investigators. Efficacy and Safety of Alirocumab in Japanese Patients with Diabetes Mellitus: Post-hoc Subanalysis of ODYSSEY Japan. <i>J Atheroscler Thromb.</i> 2019 Mar 1;26(3):282-293. doi: 10.5551/jat.45070. Epub 2018	Badanie przeprowadzone w subpopulacji chorych (pacjenci z cukrzycą).

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Aug 1.	brak wyników dla populacji z LDL-C>160 mg/dL
2	Ginsberg HN, Tuomilehto J, Hovingh GK, Cariou B, Santos RD, Brown AS, Sanganalmath SK, Koren A, Thompson D, Raal FJ. Impact of Age on the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. <i>Cardiovasc Drugs Ther.</i> 2019 Feb;33(1):69-76. doi: 10.1007/s10557-019-06852-6.	Publikacja odnosząca się do połączonych wyników 4 badań, wyniki jedynie w subpopulacjach chorych ze względu na wiek, brak wyników dla populacji z LDL-C>160 mg/dL
3	Farnier M, Hovingh GK, Langslet G, Dufour R, Baccara-Dinet MT, Din-Bell C, Manvelian G, Guyton JR. Long-term safety and efficacy of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: An open-label extension of the ODYSSEY program. <i>Atherosclerosis.</i> 2018 Nov;278:307-314. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.036. Epub 2018 Sep 1.	Otwarte badanie OLE, w którym wzięli udział pacjenci biorący wcześniej udział w badaniach 3 fazy, brak oddzielnych wyników dla odpowiedniej dawki leku, brak wyników dla populacji z LDL-C>160 mg/dL
4	Teramoto T, Kiyosue A, Ishigaki Y, Harada-Shiba M, Kawabata Y, Ozaki A, Baccara-Dinet MT, Sata M. Efficacy and safety of alirocumab 150mg every 4 weeks in hypercholesterolemic patients on non-statin lipid-lowering therapy or lowest strength dose of statin: ODYSSEY NIPPON. <i>J Cardiol.</i> 2019 Mar;73(3):218-227. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.10.004. Epub 2018 Nov 30.	Niewielki odsetek pacjentów z heFH (25%), brak wyników dla populacji z LDL-C>160 mg/dL
5	Vallejo-Vaz AJ, Ginsberg HN, Davidson MH, Eckel RH, Cannon CP, Lee LV, Bessac L, Pordy R, Letierce A, Ray KKL. Lower On-Treatment Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Major Adverse Cardiovascular Events in Women and Men: Pooled Analysis of 10 ODYSSEY Phase 3 Alirocumab Trials. <i>J Am Heart Assoc.</i> 2018 Sep 18;7(18):e009221. doi: 10.1161/JAHA.118.009221.	Publikacja odnosząca się do połączonych wyników 10 badań, wyniki jedynie w subpopulacjach chorych ze względu na płeć, niewielki odsetek pacjentów z heFH
6	Michel Farnier, John Guyton, Gisle Langslet, Robert Dufour, Marie Baccara-Dinet, Chantal Din-Bell, Garen Manvelian and G. Kees Hovingh. On-treatment LDL-C levels when alirocumab dose is decreased from 150 to 75 mg every 2 weeks in patients with heterozygous familial	Publikacja dostępna jedynie w formie abstraktu konferencyjnego, brak

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	hypercholesterolemia: Results from odyssey, Canadian Journal of Cardiology (2017) 33:10 Supplement 1 (S115). Date of Publication: 1 Oct 2017.	wyników dla populacji z LDL-C>160 mg/dL
7	Roth E, Valcheva V.; Wang H.; Guillonneau S. Sustained attainment of low-density lipoprotein cholesterol thresholds with alirocumab beyond 24 weeks: Pooled analysis of odyssey phase 3 trials. Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy (2017) 23 3-A SUPPL. (S74). Date of publication: 1 Mar 2017	Publikacja dostępna jedynie w formie abstraktu konferencyjnego, publikacja odnosząca się do połączonych wyników 6 badań, brak danych na temat początkowego stężenia LDL
8	Enkhmaa B, Anuurad E, Zhang W, Yue K, Li CS, Berglund L. The roles of apo(a) size, phenotype, and dominance pattern in PCSK9-inhibition-induced reduction in Lp(a) with alirocumab. J Lipid Res. 2017 Oct;58(10):2008-2016. doi: 10.1194/jlr.M078212. Epub 2017 Aug 10.	Brak danych na temat początkowego stężenia LDL
<b>Efektywność praktyczna</b>		
1	Brandt EJ, Benes LB, Lee L, Dayspring TD, Sorrentino M, Davidson M. The Effect of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibition on Sterol Absorption Markers in a Cohort of Real-World Patients. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2019 Jan;24(1):54-61. doi: 10.1177/1074248418780733. Epub 2018 Jun 25.	Mniej niż 20 pacjentów leczonych ewolokumabem

### 1.1.2 Wyniki porównania ewolokumabu i alirokumabu

Ze względu na brak badań formalnie włączonych do analizy, próbę porównania ewolokumabu i alirokumabu, przeprowadzono w populacjach szerszych i tylko częściowo pokrywających się z populacją określoną zapisami programu lekowego.

Poniższe zestawienie wyników (zarówno dla opracowań wtórnych jak i pierwotnych) i próba analizy jakościowej powinny być traktowane z dużą ostrożnością ze względu na istotną heterogeniczność badań.

#### 1.1.2.1 Opracowania wtórne

W odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego 14 opracowaniach wtórnych (badania dotyczące szerszych populacji, patrz rozdz. 1.1.1.1) brak jest jakiegokolwiek pośredniego porównania (metodą Buchera, metaanaliza sieciowa) ewolokumabu z alirokumabem w populacji chorych z HeFH. Porównanie pośrednie tych leków zostało

---

przeprowadzone w populacjach szerszych niż HeFH, w zbliżonych jednostkach chorobowych (np. chorzy z hipercholesterolemią z niewystarczająco kontrolowanym stężeniem lipidów pomimo leczenia statynami w dawkach od umiarkowanych do wysokich lub chorzy z hipercholesterolemią rodzinną bez podziału na hetero- oraz homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną). W populacji chorych z HeFH możliwe jest jedynie zestawienie wyników na podstawie odnalezionych opracowań. W związku z powyższym zdecydowano się na zestawienie najnowszych (tj. opublikowanych w 2017 r. lub później – czyli od momentu kiedy wyniki pierwszego badania dotyczącego klinicznych punktów końcowych dla inhibitorów PCSK9 zostały opublikowane) dostępnych wyników dla ewolokumabu (w dawce 140 mg Q2W lub w przypadku braku danych w połączeniu z innymi dawkami) i alirokumabu (w dawce 150 mg Q2W lub w przypadku braku danych w połączeniu z innymi dawkami) niezależnie od analizowanej populacji (pominięto prace dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych) – patrz tabela poniżej.

Należy zauważyć, że w odnalezionych opracowaniach wtórnych (patrz Tab. 5 i Tab. 11) często wyniki przedstawiane są łącznie dla inhibitorów PCSK9 (PCSK9i) w związku z powszechnie przyjmowanym efektem klasy. Oznacza to, że wyniki badań dla obu inhibitorów PCSK9 są traktowane komplementarnie i w ocenie środowiska klinicznego oba leki należy traktować jako równie skuteczne i bezpieczne.

Odnalezione badania wtórne wskazują na podobną skuteczność alirokumabu i ewolokumabu, a w poszczególnych przypadkach ewolokumab prezentował lepsze wyniki skuteczności niż alirokumab – w zależności od badanej populacji, czy konstrukcji badania. W przypadku opracowania Dicembrini 2019 ewolokumab wykazuje zbliżone wyniki numeryczne w bezpośrednim porównaniu z placebo do alirokumabu w analogicznym porównaniu w szeregu ocenianych punktów końcowych, w tym **klinicznie istotnych punktów końcowych, m.in. występowania MACE (najważniejsze zdarzenia sercowo-naczyniowe, ang. *major cardiovascular events*)**. Ponadto, **metaanaliza sieciowa przedstawiona w opracowaniu Toth 2017 wykazała istotną różnicę w redukcji LDL-C dla porównania ewolokumabu z alirokumabem na korzyść ewolokumabu** oraz podobne wyniki dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych podczas stosowania porównywanych interwencji. Należy jednak mieć na uwadze, że populacje dla których dokonano porównania skuteczności i bezpieczeństwa różnią się od populacji wnioskowanej (nie są ograniczone do HeFH), jednakże w świetle przedstawionych wyników założenie o porównywalnej skuteczności jest konserwatywne i zgodne z postrzeganiem obu leków przez środowisko.

Wspomniany powyżej efekt klasy i podobne postrzeganie obydwu substancji przez środowisko lekarskie znajdują również swoje odzwierciedlenie w zidentyfikowanych polskich (PTL/KLRwP/PTK 2016<sup>11</sup>), europejskich (ESC/EAS 2016<sup>12</sup>) oraz amerykańskich (AACE 2017<sup>13</sup>) wytycznych klinicznych, w których leki te opisywane są pod wspólną nazwą inhibitorów PCSK9 i traktowane są jako leki równie skuteczne, o tym samym mechanizmie działania.



Tab. 11. Zestawienie porównania ewolokumabu (vs placebo) i alirokumabu vs (placebo) na podstawie opracowań w tórných\*.

Badanie	Cel badania	Metodyka, typ badań, interwencja, komparatory, populacja	Wyniki*	Wnioski autorów	Podsumowanie
Dicembrini 2019	Wpływ inhibitorów PCSK9i na poziom LDL-C, chorobowość sercowo-naczyniową i śmiertelność ogólną	Przegląd systematyczny i metaanaliza badań RCT dla PCSK9i vs PLA lub leczenie aktywne	Zmiana LDL-C vs PLA: EVO średnio o -59,4 [95%CI: -61,1; -57,7] % (RUTHERFORD-1 -55%, RUTHERFORD-2 -54%); ALIRO: średnio o -48,6 [95%CI: -54,4; -42,9] % (ODDYSEY High FH -38%)  Zmiana LDL-C vs STA+EZE: EVO średnio o -51,2 [95%CI: -60,6; -41,8] %; ALIRO: średnio o -37,0 [95%CI: -43,8; -30,2] %  Występowanie MACE: EVO vs PLA: MH-OR=0,80 [95%CI: 0,72; 0,87] (RUTHERFORD-2: MH-OR=1,50, ns); ALIRO vs PLA: MH-OR=0,84 [95%CI: 0,77; 0,92] (ODDYSEY High FH: MH-OR=4,66, ns)	<b>ALIRO wykazywał mniejszy efekt niż inne PCSK9i w odniesieniu do redukcji LDL-C (vs PLA, EZE, STA).</b>  Leczenie PCSK9i powodowało redukcję MACE - istotność wyników wykazano jedynie dla ALIRO i EVO.	Redukcja LDL-C: EVO vs PLA/EZE wykazuje lepsze wyniki numeryczne niż ALIRO vs PLA/EZE, ale brak jest porównania między EVO i ALIRO  Występowanie MACE: EVO porównywalny z ALIRO
Cao 2018	Wpływ inhibitorów PCSK9i na stężenie hs-CRP	Przegląd systematyczny i metaanaliza badań RCT dla PCSK9i vs PLA lub leczenie	Redukcja hs-CRP: ALIRO wszystkie dawki: 0.12 mg/L, 95% CI: -0.48; 0.43; EVO	Nie zaobserwowano różnic pomiędzy poszczególnymi lekami w zakresie redukcji	Redukcja hs-CRP: EVO porównywalny z ALIRO

Badanie	Cel badania	Metodyka, typ badań, interwencja, komparatory, populacja	Wyniki*	Wnioski autorów	Podsumowanie
Cao 2019	Wpływ inhibitorów PCSK9i na stężenie lipoproteiny (a)	Przegląd systematyczny i metaanaliza badań RCT dla PCSK9i vs PLA lub leczenie aktywne	<p>aktywne</p> <p>wszystkie dawki: 0,00 mg/L, 95% CI: -0,07; 0,07</p> <p>Redukcja stężenia lipoproteiny (a): ALIRO wszystkie dawki: -21,2%, 95%CI: -24,7; -17,7; EVO wszystkie dawki: -23,3%, 95%CI: -26,4; -20,2.</p> <p>ALIRO 150 mg Q2W: -24,6%, 95%CI: -28,0; -21,2; EVO: -26,8%, 95%CI: -31,6; -21,9.</p>	<p>hs-CRP</p> <p>Chociaż zaobserwowano nieco wyższą skuteczność ewolokumabu, nie było statystycznej różnicy między porównywalnymi lekami w zakresie redukcji stężenia lipoproteiny (a).</p>	<p>Redukcja lipoproteiny (a): EVO porównywalny z ALIRO</p>
Toth 2017	Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa dotycząca skuteczności EVO i innych terapii stosowanych w leczeniu zaburzeń lipidowych w hiperlipidemii	Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa badań RCT dla EVO vs LLT (ALIRO, EZE), u chorych z hipercholesterolemią z niewystarczająco kontrolowanym stężeniem lipidów pomimo leczenia STA (w dawkach umiarkowanych do wysokich)	<p>Redukcja LDL-C (średnia po 10 i 12 tyg. dla EVO, po ≥12 tyg. dla ALIRO): EVO vs PLA -74,1 [95%CI: -79,81; -68,58] % <b>EVO vs ALIRO 150 mg -13,63 % [95%CI: -22,43; -5,33] %</b>, EVO vs EZE -46,1 % [95%CI: -53,28; -39,06] %, ALIRO vs PLA -60,5 [95%CI: -66,69; -53,89] %, ALIRO vs EZE -32,5 % [95%CI: -40,77; -23,87]</p> <p>Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do</p>	<p>PCSK9i dodane do STA (w dawkach umiarkowanych do wysokich) u pacjentów wymagających dalszej redukcji LDL-C istotnie zmniejszają LDL-C. Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały istotną różnicę w redukcji LDL-C dla EVO vs ALIRO.</p> <p>Odsetki ZN były zbliżone pomiędzy PCSK9i a PLA</p>	<p><b>Redukcja LDL-C: EVO lepszy od ALIRO</b></p> <p>Bezpieczeństwo (ZN): EVO</p>

Badanie	Cel badania	Metodyka, typ badań, interwencja, komparatory, populacja	Wyniki*	Wnioski autorów	Podsumowanie
			wszystkich, związanych z leczeniem lub ciężkich ZN pomiędzy EVO (RR dla EVO vs PLA odpowiednio 1,10, p=ns, 1,10, p=ns, 0,96, p=ns), ALIRO (RR dla ALIRO vs PLA odpowiednio 1,25, p=ns, NR, 1,05, p=ns), EZE i PLA	lub EZE.	porównywalny z ALIRO
Li 2017	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów PCSK9i u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną.	Przegląd systematyczny i metaanaliza badań RCT dla PCSK9i vs PLA lub leczenie aktywne u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną	Redukcja stężenia LDL-C: ALIRO wszystkie dawki: -49,28%, 95%CI: -54,95; -43,60; EVO wszystkie dawki: -47,21%, 95%CI: -60,28; -34,15.	Badanie wykazało analogiczną skuteczność ewolokumabu i alirokumabu w zakresie redukcji stężenia LDL-C	Redukcja LDL-C: EVO porównywalny z ALIRO

ALIRO - alirokumab; CV - sercowo-naczyniowe; EVO - ewolokumabu; EZE - ezetymib; hsCRP - białko c-reaktywne oznaczone metodą wysoko czułą; hs-CRP jest predyktorem postępu choroby miażdżycowej i przyszłych MACE;<sup>14</sup> LLT - terapie obniżające stężenie lipidów; MACE - najważniejsze zdarzenia sercowo-naczyniowe; MH-OR - iloraz szans wg metody Mantel-Haenszel; NR - nie zgłoszono; ns - wynik nieistotny statystycznie; PCSK9i - inhibitory PCSK9; PLA - placebo; ZN - zdarzenia niepożądane; \* wyniki dotyczą EVO 140 mg Q2W i ALIRO 150 mg Q2W (chyba że wskazano inaczej).

### 1.1.2.2 Badania pierwotne – efektywność eksperymentalna

Mając na uwadze uznawany przez środowisko ekspertów efekt klasy nie są dostępne badania randomizowane porównujące bezpośrednio ewolokumab z alirokumabem.

W związku z powyższym oraz faktem, że alirokumab jest obecnie refundowany w programie lekowym, dołączenie do którego ewolokumabu jest wnioskowane, poniżej zestawiono wyniki porównania pośredniego ewolokumabu z alirokumabem u chorych z HeFH w subpopulacji chorych z LDL-C > 160 mg/dl (brak jest badań porównujących bezpośrednio stosowanie ewolokumabu z alirokumabem w HeFH).

W przypadku ewolokumabu brak jest badań dedykowanych takiej populacji chorych, jednakże wyniki dla tak zdefiniowanej populacji zostały dostarczone przez Wnioskodawcę (dane wewnętrzne Wnioskodawcy dotyczące subpopulacji chorych z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL  $\geq$  160 mg/dl z badań RUTHERFORD-1<sup>15,16</sup> i RUTHERFORD-2<sup>51</sup>; brak takich danych dla badania Baum 2017<sup>17,18,19</sup> – patrz *Analiza kliniczna*).

W ramach pierwotnie złożonej *Analizy klinicznej* włączono i analizowano następujące randomizowane badania kliniczne dla ewolokumabu (nie zidentyfikowano nowych badań w przeprowadzonych przeglądach, patrz rozdz. 1.1.1):

- RUTHERFORD-1 (badanie II fazy, dotyczy jedynie dawki 420 mg Q4W) i RUTHERFORD-2 (badanie III fazy), w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w skojarzeniu ze statyną z lub bez ezetymibu oraz skuteczność i bezpieczeństwo stosowania placebo w skojarzeniu ze statyną z lub bez ezetymibu (EVO + STA +/- EZE vs PLA + STA +/- EZE)
- Baum 2017 pozwalające ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej po nieskuteczności dotychczasowego leczenia w porównaniu z LDL-aferezą.

W związku z powyższym placebo i LDL-afereza mogłyby potencjalnie pozwolić na wykonanie prostego porównania pośredniego metodą Buchera.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonych przeglądów (tj. badaniami zidentyfikowanymi w opracowaniach wtórnych z cechami przeglądów systematycznych odnalezionych w ramach przeglądu opracowań wtórnych [patrz rozdz. 1.1.1.1], badaniami zidentyfikowanymi w ramach przeglądu badań pierwotnych [patrz rozdz. 1.1.1.2] oraz badaniami zidentyfikowanymi we wcześniej przeprowadzonych analizach, tj. *Analizie klinicznej i ekonomicznej*) odnaleziono następujące badania RCT dla alirokumabu w dawce 150 mg co 2 tyg. w HeFH:

- ODDYSEY High FH<sup>20</sup> – dla porównania z placebo,
- ODDYSEY ESCAPE<sup>21</sup> – dla porównania z LDL-aferezą.

W związku z licznymi ograniczeniami próby porównania tych badań (patrz opis poniżej), badania te nie zostały formalnie włączone do analizy (w związku z czym nie

przedstawiono dokładnego opisu ich metodyki i wyników oraz oceny jakości, a jedynie opis skrócony badania).

Pomimo tego przeprowadzono zestawienie wyników w populacji chorych z HeFH i stężeniem LDL-C > 160 mg/dl (opis poniżej). Wyniki poniższej analizy jakościowej należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na istotną heterogeniczność badań.

Badania ODDYSEY High FH i ODDYSEY ESCAPE, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo alirokumabu w leczeniu chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, były badaniami randomizowanymi i zostały przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Miały charakter wieloośrodkowy i międzynarodowy. Okres obserwacji w celu oceny skuteczności wynosił 78 tygodni w badaniu ODDYSEY High FH oraz 18 tygodni w badaniu ODDYSEY ESCAPE. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono po 10 tygodniach od podania ostatniego zastrzyku.

Do badania ODDYSEY High FH włączono populację chorych z LDL-C  $\geq$  160mg/dl, leczonych maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn, z lub bez innych LLT (ang. *lipid-lowering therapy*) przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym. U wszystkich pacjentów zdiagnozowano HeFH, w tym u 17,8 % w wyniku genotypowania, a u pozostałych pacjentów na podstawie kryteriów *Simon Broome* lub *WHO/Dutch Lipid Network Criteria* (> 8 punktów). W badaniu ODDYSEY ESCAPE populację stanowili pacjenci z HeFH, zdiagnozowaną w wyniku genotypowania lub na podstawie kryteriów klinicznych, poddawani aferezie LDL (co tydzień przez 4 tyg. lub co 2 tyg. przez 8 tyg.). Pacjenci kontynuowali przyjmowanie LLT, dietę i schemat ćwiczeń z badania przesiewowego do końca leczenia. Średni poziom LDL-C na początku badania ODDYSEY ESCAPE był większy niż 160 mg/dl.

Chorych w obu badaniach randomizowano odpowiednio do grupy przyjmującej alirokumab w dawce 150 mg co dwa tygodnie lub do grupy otrzymującej placebo (w badaniu ODDYSEY ESCAPE chorzy w obu grupach mieli ponadto wykonywane zabiegi LDL-aferezy).

Charakterystykę badań włączonych do opracowania przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 12. Charakterystyka badań ODDYSEY High FH i ODDYSEY ESCAPE.**

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
<b>ODDYSEY High FH</b>	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	33 ośrodki w Kanadzie, Stanach Zjednoczonych, Holandii, Rosji i Południowej Afryce	107	ocena skuteczności: 78 tygodni, ocena bezpieczeństwa: dodatkowe 70 dni (10 tygodni) od ostatniej dawki	chorzy z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, z LDL-C $\geq$ 60mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALIRO 150 mg Q2W (n=72)</li> <li>• PLA (n=35)</li> </ul>
<b>ODDYSEY ESCAPE</b>	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	14 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Niemczech	62	ocena skuteczności: 18 tygodni, ocena bezpieczeństwa: dodatkowe 70 dni (10 tygodni) od ostatniej dawki	chorzy z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, leczeni LDL-aferezą	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALIRO 150 mg Q2W (n=41)</li> <li>• PLA (n=21)</li> </ul>

ALIRO - alirokumab, PLA - placebo, Q2W - co 2 tygodnie

## Wpływ na LDL-aferezę

Porównanie ewolokumabu i alirokumabu przez LDL-aferezę nie jest możliwe ze względu na różnice w terapii podstawowej/bazowej w badaniach Baum 2017 i ODDYSEY ESCAPE. Do badania Baum 2017 włączono pacjentów stosujących LDL-aferezę i badano skuteczność i bezpieczeństwo ewolokumabu (po przerwanej terapii z zastosowaniem LDL-aferezy) w porównaniu z kontynuacją leczenia LDL-aferezą (**EVO vs LDL-afereza**), podczas gdy w badaniu ODDYSEY ESCAPE wszyscy pacjenci stosowali przed i w trakcie badania LDL-aferezę jako terapię bazową i zostali przydzieleni losowo do dwóch grup - alirokumabu lub placebo (**ALIRO+ LDL-afereza vs PLA + LDL-afereza**).

W badaniu ODDYSEY ESCAPE wszyscy pacjenci mieli HeFH. Do badania Baum 2017 włączono chorych z hipercholesterolemią stosujących LDL-aferezę, z czego większość chorych miała heterozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną (82%; stwierdzenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej stanowiło kryterium wykluczenia z badania). Jednakże w żadnym z tych badań nie ma dedykowanych wyników dla pacjentów z LDL-C  $\geq 160$  mg/dl. Pomimo opisanych powyżej różnic w metodologii badań i różnic w celu ich przeprowadzenia, należy zauważyć, że w obu badaniach wykazano zbliżoną redukcję częstości aferezy. W badaniu ODDYSEY ESCAPE wykazano, że stosowanie alirokumabu związane jest z 75% redukcją częstości wykonywania zabiegów aferezy w porównaniu do stosowania placebo w populacji chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. W badaniu Baum 2017 wykazano, że stosowanie ewolokumabu związane jest natomiast z 74% redukcją częstości aferezy.

## Wpływ na redukcję poziomu LDL-c

Próba jakiegokolwiek porównania ewolokumabu i alirokumabu przez placebo, w tym „naiwnego” zestawienia wyników, związana jest z szeregiem ograniczeń wpływających na wiarygodność tej analizy, m.in.:

- mała liczba możliwych do porównania punktów końcowych w związku z tym, że badania RCT dla ewolokumabu nie były dedykowane tak szczegółowo zdefiniowanej populacji jak ma to miejsce we wnioskowanym programie lekowym (dane dla subpopulacji chorych ze stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl dostarczone zostały przez Wnioskodawcę);
- pierwszorzędowe punkty końcowe oceniane w innym okresie obserwacji - zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 12 tygodniu w badaniu RUTHERFORD-2 vs zmiana procentowa stężenia LDL-C uzyskana w 24 tygodniu w badaniu ODDYSEY High FH; należy jednak zauważyć, że wyniki badania FOURIER wskazują, że efekt hipolipemizujący ewolokumabu jest stały w czasie i nie ulega zmniejszeniu, dlatego można założyć, że efekt ten byłby taki sam również w 24 tygodniu i później;
- wyniki z badania RUTHERFORD-2 dostępne są w subpopulacjach w zależności od terapii dodanej, tj. statyny lub statyny+ezetymib, podczas gdy w badaniu ODDYSEY High FH brak takiego rozbicia;

- jedynie 24% chorych w badaniu dotyczącym alirokumabu (ODDYSEY High FH) leczonych było ezetymibem, podczas gdy w badaniu dotyczącym ewolokumabu (RUTHERFORD-2) aż 62%;
- mała liczebność populacji, w której oceniano porównywane punkty końcowe - 106 w badaniu ODDYSEY High FH i [REDACTED] [REDACTED] co jednak wynika bezpośrednio z częstości występowania hipercholesterolemii rodzinnej oraz niskiego poziomu jego zdiagnozowania w większości krajów;
- różna długość trwania fazy zaślepionej w badaniach - 12 tyg. w badaniu RUTHERFORD-2, 78 tyg. w badaniu ODDYSEY High FH.

Pomimo tych ograniczeń, w poniższej tabeli zestawiono jako uzupełnienie analizy wyniki dla ewolokumabu (140 mg Q2W zgodnie z dawką wnioskowaną) i alirokumabu (150 mg Q2W zgodnie z dawką w programie lekowym) w populacji z LDL-C  $\geq$  160 mg/dl (uwzględniono tylko punkty końcowe, dla których dostępne były wyniki w docelowej subpopulacji w obu badaniach). [REDACTED]

**Tab. 13. Zestawienie wyników dla ewolokumabu vs placebo i alirokumabu vs placebo w populacji chorych z HeFH z LDL-C  $\geq$  160 mg/dl na podstawie badań randomizowanych\*.**

Po ilu tyg. obserwacji oceniany PK	Terapia dodana	EVO/ALIRO	Ramię EVO/ALIRO, średnia (SD)/N	Ramię PLA, średnia (SD)/N	Różnica
Zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych, %					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
24** tyg.	STA±LLT	ALIRO	-45,7 (29,49)/71	-6,6 (28,99)/35	-39,1
12 tyg.	STA±LLT	ALIRO	-46,9 (26,96)/71	-6,6 (27,21)/35	-40,3
Zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych, mg/dl					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
24 tyg.	STA±LLT	ALIRO	-90,8 (56,46)/71	-15,5 (56,20)/35	-75,3

ALIRO - alirokumab; EVO - ewolokumabu; LLT - terapie obniżające stężenie lipidów (22% w grupie alirokumabu i 37% w grupie placebo); PK - punkt końcowy; PLA - placebo; \* RUTHERFORD-2 dla EVO vs PLA (dane wewnętrzne Wnioskodawcy), ODDYSEY High FH dla ALIRO vs PLA; \*\* pierwszorzędowy PK w badaniu ODDYSEY High FH.



### 1.1.2.3 Badania pierwotne - efektywność praktyczna

W badaniu Shah 2017 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania alirokumabu i ewolokumabu w leczeniu pacjentów z jednego regionalnego ośrodka w Stanach Zjednoczonych z potwierdzoną HeFH i/lub chorobami układu sercowo-naczyniowego (choroby tętnic szyjnych, udar mózgu lub epizod niedokrwienności w wywiadzie, choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca oraz choroba naczyń obwodowych), z suboptymalnym stężeniem LDL-C pomimo stosowania terapii LLT w maksymalnych tolerowanych dawkach po wprowadzeniu inhibitorów PCSK9 do obrotu. W ośrodku tym 72 pacjentów rozpoczęło leczenie alirokumabem (w dawce 75 lub 150 mg Q2W) lub ewolokumabem (w dawce 140 mg Q2W) na podstawie diagnozy HeFH i/lub choroby układu sercowo-naczyniowego w połączeniu z dotychczas stosowanymi maksymalnymi tolerowanymi dawkami leków hipolipemizujących. Ewolokumabem było leczonych 32 pacjentów, a 24 z nich miało dodatkowo HeFH. Alirokumabem natomiast leczonych było 40 pacjentów, w tym dawkę 150 mg Q2W otrzymywało 15 pacjentów, a 12 z nich miało dodatkowo HeFH. Mediana czasu obserwacji chorych wyniosła 24 tyg. od rozpoczęcia leczenia. Prospektywnie zbierano dane historyczne i demograficzne, wyniki badań oraz informacje o zdarzeniach niepożądanych.

Tab. 14. Charakterystyka badania Shah 2017.

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji*	Populacja i czas obserwacji	Interwencje (N)
<b>Shah 2017</b>	badanie obserwacyjne	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	72 (w tym 32 pacjentów przyjmowało EVO a 40 ALIRO)*	pacjenci przyjmujący EVO lub ALI** (z HeFH i/lub CVD); 24 tyg. (mediana)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EVO 140 mg Q4W + SoC</li> <li>• ALIRO 75 mg Q2W + SoC</li> <li>• ALIRO 150 mg Q2W + SoC</li> </ul>

Kursywą zaznaczono interwencje, które nie wchodziły w skład analizy z powodu niezgodności komparatora. ALIRO- alirokumab; CVD - choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular disease*). \*24 pacjentów z HeFH przyjmowało EVO; \*\*Po wprowadzeniu ewolokumabu i ALI do obrotu.

Średnia wieku osób w badaniu Shah 2017 (dla chorych rozpoczynających leczenie alirokumabem lub ewolokumabem) wyniosła 64 lata. Przed rozpoczęciem badania 41 (56,9%) pacjentów było leczonych statynami, ezetymibem i/lub kolesewelamem, a 42 (58,3%) pacjentów nie tolerowało statyn.

**Tab. 15. Charakterystyka populacji chorych przed rozpoczęciem leczenia alirokumabem lub ewolokumabem w badaniu Shah 2017.**

Liczebność populacji, N	Wiek, średnia (SD), lata	Mężczyźni, n (%)	BMI, kg/m <sup>2</sup>	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna, n (%)	Inne rasy, n (%)	HeFH, n (%)	Nietolerancja STA, n (%)
72	64,1 (10)	27 (38)	29,3 (5)	62 (86)	8 (11)	2 (3)	47 (65)	42 (58)

CVD - choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular disease*); STA - statyny.

Poniżej zaprezentowano wyniki badania Shah 2017 dla grupy 32 pacjentów leczonych ewolokumabem (24, tj. 75% pacjentów leczonych ewolokumabem miało HeFH) oraz grupy 15 pacjentów leczonych alirokumabem w dawce 150 mg Q2W (12, tj. 80% pacjentów leczonych ewolokumabem miało HeFH).

Mediana stężenia LDL-C w grupie pacjentów leczonych ewolokumabem zmniejszyła się po 24 tyg. badania ze 165 do 69 mg/dl ( $p < 0,0001$ ), a w grupie pacjentów przyjmujących alirokumab ze 175 do 57 mg/dl ( $p < 0,0001$ ). Wiązało się to z redukcją 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego obliczaną kalkulatorem *National institute of health (NIH)*<sup>22</sup> o medianę 56% ( $p < 0,0001$ ) w grupie pacjentów leczonych ewolokumabem i o medianę 50% ( $p = 0,0001$ ) w grupie pacjentów otrzymujących alirokumab oraz redukcją 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego obliczaną kalkulatorem *American heart association (AHA)*<sup>23</sup> o medianę 29% ( $p < 0,0001$ ) w grupie pacjentów leczonych ewolokumabem i o medianę 31% ( $p = 0,002$ ) w grupie pacjentów przyjmujących alirokumab. Uzyskano również istotne zmiany stężeń TC i TG względem wartości wyjściowych oraz wzrost stężenia HDL-C w obu grupach pacjentów. Ponadto u 18 (56%) chorych spośród 32 pacjentów leczonych ewolokumabem oraz u 11 (73%) chorych spośród 15 pacjentów leczonych alirokumabem co najmniej raz w ciągu okresu obserwacji osiągnięto docelowe stężenie LDL-C na poziomie  $< 70$  mg/dl - patrz tabele poniżej.

**Tab. 16. Zmiany stężeń LDL-C, TC, TG i HDL-C po 24 tyg. badania Shah 2017.**

EVO/ALI	Parametr	Początkowe, mg/dl	Po okresie obserwacji, mg/dl	Zmiana bezwzględna, mg/dl	Zmiana procentowa, %
EVO	LDL-C - mediana [Q1; Q3]	165 [143; 211]	69 [46; 109]	-89 [-65; -131] $p < 0,0001$	-63 [-40; -71] $p < 0,0001$
ALIRO		175 [133; 214]	57 [49; 86]	-104 [-89; -141] $p < 0,0001$	-63 [-56; -72] $p < 0,0001$
EVO	TC - mediana [Q1; Q3]	252 [222; 299]	157 [117; 203]	-86 [-65; -139] $p < 0,0001$	-39 [-26; -52] $p < 0,0001$
ALIRO		259 [227; 294]	145 [114; 181]	-105 [-83; -168] $p < 0,0001$	-48 [-34; -53] $p < 0,0001$

EVO/ALI	Parametr	Początkowe, mg/dl	Po okresie obserwacji, mg/dl	Zmiana bezwzględna, mg/dl	Zmiana procentowa, %
EVO	TG - mediana [Q1; Q3]	145 [101; 167]	106 [80; 142]	-25 [+4; -52] p = 0,007	-23 [+4; -35] p = 0,009
ALIRO		160 [124; 317]	105 [76; 161]	-51 [-10; -102] p = 0,002	-32 [-12; -41] p = 0,002
EVO	HDL-C - mediana [Q1; Q3]	56 [45; 68]	58 [47; 75]	+4 [0; +14] p = 0,003	+8 [0; +21] p = 0,003
ALIRO		51 [40; 57]	52 [44; 65]	+7 [+1; +10] p = 0,008	+11 [+3; +17] p = 0,01

Tab. 17. Zmiany stężenia LDL-C oraz 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego po 24 tyg. badania Shah 2017.<sup>22,23</sup>

EVO/ALI	Kalkulator	Początkowe, %	Po okresie obserwacji, %	Zmiana bezwzględna, %	Zmiana procentowa, %
EVO	AHA, mediana [Q1; Q3]	11,5 [4,3; 18,6]	6,7 [2,9; 20,2]	-2,4 [-0,6; -5,7] p < 0,0001	-28,7 [-9,1; -52,3] p < 0,0001
ALIRO		9,3 [5,4; 20,4]	7,0 [2,3; 15,1]	-3,3 [-0,7; -6,0] p = 0,004	-31,3 [-22,2; -39,0] p = 0,002
EVO	NIH, mediana [Q1; Q3]	17,4 [9,6; 26,4]	8,0 [5,3; 12,0]	-7,1 [-3,0; -14,7] p < 0,0001	-55,5 [-27,9; -66,2] p < 0,0001
ALIRO		17,2 [10,6; 25,7]	6,5 [5,1; 12,3]	-9,1 [-4,4; -16,2] p = 0,0001	-49,8 [-41,6; -61,4] p = 0,0001

AHA - 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe wg kalkulatora *American heart association*<sup>22</sup>, NIH - 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe wg kalkulatora *National institute of health*.<sup>23</sup>

Tab. 18 Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C <70 mg/dl wśród chorych leczonych ewolokumabem oraz chorych leczonych alirokumabem w ciągu 24 tyg. badania Shah 2017.

Grupa	Tylko HeFH n/N (%)	Tylko CVD, n/N (%)	HeFH i CVD, n/N (%)	Łącznie, n/N (%)
Ewolokumab 140 mg Q2W	8/16 (50)	7/8 (88)	3/8 (38)	18/32 (56)
Alirokumab 150 mg Q2W	2/4 (50)	3/3 (100)	6/8 (75)	11/15 (73)

CVD - choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular disease*).

U 10 (31%)/32 pacjentów leczonych ewolokumabem oraz u 7 (47%)/15 pacjentów leczonych alirokumabem w badaniu Shah 2017 występowały zdarzenia niepożądane - patrz tabela poniżej.

**Tab. 19. Występowanie zdarzeń niepożądanych w badaniu Shah 2017 w grupie osób badanych ewolokumabem.**

	Ewolokumab 140 mg Q2W, n/N (%)	Alirokumab 150 mg Q2W, n/N (%)
Zdarzenia niepożądane łącznie	10/32 (31%)	7/15 (47)
Brak zdarzeń niepożądanych	22/32 (69%)	8/15 (56)

Aktualizacje badania Shah 2017 w formie abstraktów konferencyjnych (Min 2017, Min 2017b i Schlam 2017) potwierdzają wyniki dotyczące redukcji stężenia LDL-C i ryzyka sercowo-naczyniowego – patrz tabele poniżej. Analizowano w nich wyniki uzyskane przez 107 pacjentów z tego samego ośrodka. 44 pacjentów przyjmowało ewolokumab 140 mg Q2W, z czego 32 (73%) pacjentów miało zdiagnozowany HeFH. 30 pacjentów przyjmowało alirokumab 150 mg Q2W, z czego 23 (77%) miało zdiagnozowany HeFH.

Optymalna redukcja LDL-C do <70 mg/dl została osiągnięta u 73 z 107 (68%) chorych w badaniu Shah 2017, wykazując istotne znaczenie alirokumabu i ewolokumabu u pacjentów wysokiego ryzyka, którzy w przeciwnym razie nie osiągają LDL-C <70 mg/dl przy maksymalnych tolerowanych schematach terapii obniżającej stężenie lipidów (patrz Tab. 21).<sup>26</sup>

**Tab. 20 Zmiany stężenia LDL-C oraz 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego po 24 tyg. badania Shah 2017 (abstrakt konferencyjny Schlam 2017<sup>24</sup>).<sup>22,23</sup>**

EVO/ALI	Parametr	Początkowe	Po okresie obserwacji	Zmiana procentowa
EVO	LDL-C - mediana	163 mg/dl	65 mg/dl	-63%; p <0,0001*
ALIRO		175 mg/dl	70 mg/dl	-64%; p <0,0001
EVO	ryzyko wg AHA	13,5%	8,4%	-32%; p <0,0001
ALIRO		9,1%	6,5%	-35%; p <0,0001
EVO	ryzyko wg NIH	19,9%	8,5%	-54%; p <0,0001
ALIRO		17,3%	7,8%	-50%; p <0,0001

Ryzyko wg AHA - 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe wg kalkulatora *American heart association* <sup>22</sup>,

ryzyko wg NIH - 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe wg kalkulatora *National institute of health*.<sup>23</sup>

\*-59% według Min 2017b<sup>25</sup>.

**Tab. 21. Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C <70 mg/dl wśród chorych leczonych ewolokumabem oraz chorych leczonych alirokumabem w ciągu 24 tyg. badania Shah 2017 – aktualizacja (abstrakt konferencyjny Min 2017<sup>26</sup>).**

Grupa	Tylko HeFH n/N (%)	Tylko CVD, n/N (%)	HeFH i CVD, n/N (%)	Łącznie, n/N (%)
Ewolokumab 140 mg Q2W	12/22 (55)	11/12 (92)	5/10 (50)	18/32 (64)
Alirokumab 150 mg Q2W	7/13 (54)	6/7 (86)	8/10 (80)	21/30 (70)

#### 1.1.2.4 Wpływ na inne punkty istotne kliniczne (częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych, śmiertelność)

W przypadku oceny skuteczności stosowania inhibitorów PCSK9 (PCSK9i) należy zwrócić uwagę na ich wpływ na klinicznie istotne punkty końcowe, jak częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych czy śmiertelność. Ocena wpływu leczenia PCSK9i na twarde punkty końcowe w bardzo wąskiej populacji wnioskowanej w programie lekowym nie jest możliwa ze względu na brak badań klinicznych dedykowanych do tak wyselekcjonowanej grupy chorych. W związku z tym przedstawiono wpływ PCSK9i na te punkty końcowe w szerszej populacji, nieograniczonej do chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Wpływ ewolokumabu na zdarzenia sercowo-naczyniowe analizowany w badaniu FOURIER opisano już wcześniej w *Analizie klinicznej* (patrz rozdz. 8.1).<sup>48,49</sup> Do badania FOURIER włączono 27 561 pacjentów z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego i stężeniem LDL-C  $\geq 70$  mg/dl (1,8 mmol/l) przyjmujących statyny. Pacjentów randomizowano do grupy przyjmującej ewolokumab (140 mg Q2W lub 420 mg QM) lub odpowiadające placebo. Mediana okresu obserwacji wyniosła 2,2 lata. Odsetek chorych, u których raportowano wystąpienie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (**zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa**) był istotnie statystycznie mniejszy w grupie ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W lub 420 mg QM w porównaniu do grupy placebo (HR=0,85 [95%CI: 0,79; 0,92],  $p < 0,001$ ). Stosowanie ewolokumabu wiązało się również z istotnie statystycznie mniejszym odsetkiem pacjentów, u których stwierdzono główny drugorzędowy punkt końcowy (**zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar**) w porównaniu z placebo (HR=0,80 [95%CI: 0,73; 0,88],  $p < 0,001$ ).<sup>48</sup> W badaniu FOURIER nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w zakresie zgonów z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych (definiowanych m.in. jako zgon o mechanizmie sercowo-naczyniowym w ciągu  $\leq 30$  dni od zwału) i śmiertelności ogólnej, jednakże należy podkreślić, że **badanie to nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic w śmiertelności**. Dodatkowo należy również zauważyć, że **mediana czasu od ostatniego zawału mięśnia sercowego wyniosła ponad 3,3 roku wśród włączonych pacjentów do badania FOURIER (w grupie EVO mediana 3,4 lata, w grupie PLA mediana**

3,3 roku). Powyższe oraz fakt, że śmiertelność chorych jest największa w pierwszym roku po zawale serca (19,4% w pierwszym roku z uwzględnieniem śmiertelności wewnątrzszpitalnej i śmiertelności po wypisie ze szpitala wg bazy AMI-PL,<sup>27</sup> a w kolejnym roku już jedynie 4,7%<sup>28</sup>), uzasadnia wyniki uzyskane w zakresie śmiertelności w badaniu FOURIER. Dlatego też korzystając z powszechnie przyjętego przez środowisko kliniczne efektu klasy, w celu określenia wpływu inhibitorów PCSK9 na śmiertelność, komplementarnie do wyników badania FOURIER przedstawiono wyniki badania ODDYSEY Outcomes dla alirokumabu. W badaniu ODDYSEY Outcomes analizowano jedynie chorych, którzy przebyli ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*, ACS) w okresie od 1 mies. do 12 mies. przed randomizacją, co spowodowało, że okres od ostatniego istotnego zdarzenia sercowo-naczyniowego był krótszy niż w badaniu FOURIER (mediana czasu od ACS do randomizacji wyniosła 2,6 roku, przy również dłuższej medianie okresu obserwacji chorych w badaniu — 2,8 roku vs. 2,2 roku w FOURIER).<sup>29,30</sup> Komplementarność danych i możliwości kompleksowej oceny wpływu inhibitorów PCSK9 na twarde punkty końcowe na podstawie obu powyższych badań jest możliwa w związku z powszechnie uznanym efektem klasy dla EVO i ALIRO. Zgodnie z wynikami badania zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych również nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy PCSK9i (alirokumabem) a placebo (HR=0,88 [95%CI: 0,74; 1,05]), jednakże umieralność ogólna była mniejsza w grupie alirokumabu niż placebo (HR=0,85 [95%CI: 0,73; 0,98]). Co więcej, zgodnie z wykresami skumulowanej częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny z badania ODDYSEY Outcomes, krzywe przeżycia alirokumabu i placebo zaczynają się rozchodzić po odpowiednio ok. 2 latach i ok. 1,5 roku, wskazując na pogłębianie różnic pomiędzy PCSK9i a placebo dodanym do standardowej terapii hipolipemizującej w dłuższym horyzoncie czasowym stosowania tych interwencji.<sup>30</sup> Późniejsze rozpoczęcie leczenia od wystąpienia ostatniego zdarzenia sercowo-naczyniowego oraz krótszy horyzont czasowy obserwacji skutków leczenia PCSK9i w badaniu FOURIER niż w badaniu ODDYSEY Outcomes (mniejsza względna liczba zdarzeń w badaniu FOURIER) wpłynęły na istotność statystyczną wyników uzyskanych w tych badaniach i dlatego wyniki ODDYSEY Outcomes przedstawiono uzupełniająco do wyników badania FOURIER, przyjmując efekt klasy dla obu leków. Takie podejście, poza licznymi wynikami opracowań wtórnych potwierdzają również identyczne wyniki (HR=0,85) w odniesieniu do redukcji występowania podobnie zdefiniowanych pierwszorzędowych punktów końcowych w odniesieniu do placebo w obu badaniach.<sup>1</sup> Ze

---

<sup>1</sup> Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu FOURIER: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub revascularizacja wieńcowa, EVO vs PLA: HR=0,85 [95%CI: 0,79; 0,92], p<0,001; Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu FOURIER: zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niedokrwienny, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji, ALIRO vs PLA: HR=0,85 [95%CI: 0,78; 0,93], p<0,001.

względu na wspomniane różnice pomiędzy badaniami niewłaściwym byłoby porównywanie na ich podstawie pośrednio ewolokumabu z alirokumabem.

Zgodnie z wynikami najnowszej metaanalizy badań RCT dla PCSK9i (ewolokumabu i alirokumabu) dotyczących zdarzeń sercowo-naczyniowych stosowanie PCSK9i znacznie poprawia wyniki sercowo-naczyniowe i jest bezpieczne (Casula 2019<sup>31</sup>). Do metaanalizy skuteczności PCSK9i (alirokumab i ewolokumabu analizowano łącznie) włączono 28 badań RCT, które objęły 62 281 pacjentów. Wykazano, że leczenie PCSK9i powodowało znaczną redukcję częstości występowania zawału serca, jak i udaru. Wyniki metaanalizy wskazują, że śmiertelność ogólna wśród chorych leczonych PCSK9i i placebo jest zbliżona (OR=0,93 [95%CI: 0,85; 1,03]). Również śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród chorych leczonych PCSK9i i placebo jest zbliżona (OR=0,95 [95%CI: 0,91; 0,99]). Leczenie PCSK9i wiązało się ze znacznym zmniejszeniem częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo (OR=0,83 [95%CI: 0,78; 0,87]) — największy wpływ na wyniki miały badania FOURIER i ODYSSEY Outcomes.<sup>31</sup> W tym miejscu należy podkreślić, że FOURIER jest dużo większym badaniem od ODDYSEY Outcomes (27 561 vs 18 924 pacjentów), stąd mógł zaważyć na uzyskanych wynikach metaanalizy. Z kolei autorzy opracowania tłumaczą uzyskany wynik opóźnieniem pomiędzy szybkim wpływem na poziom cholesterolu w osoczu a pojawieniem się długofalowych korzyści klinicznych, obserwowanym zarówno w badaniu FOURIER, jak i ODYSSEY Outcomes.<sup>31</sup>

#### 1.1.2.5 Podsumowanie

Ze względu na brak badań formalnie włączonych do analizy, próbę porównania ewolokumabu i alirokumabu, przeprowadzono w populacjach szerszych i tylko częściowo pokrywających się z populacją określoną zapisami programu lekowego.

Zestawienie wyników (zarówno dla opracowań wtórnych jak i pierwotnych) oraz próba analizy jakościowej powinna być traktowana z dużą ostrożnością ze względu na istotną heterogeniczność badań. Badania w kontekście stosowania leków u chorych kwalifikujących się do LDL-aferezy mają bardziej charakter badań komplementarnych niż pozwalających porównywać efekty leczenia EVO vs ALIRO. Analogicznie badania dla ewolokumabu i alirokumabu dotyczące klinicznych punktów końcowych, opisane w rozdz. 1.1.2.4, w związku z ich heterogenicznością, nie powinny być stosowane do przeprowadzania porównania pośredniego PCSK9i. Uzyskane w tych badaniach wyniki uzupełniają się i dają możliwość bardziej kompleksowej oceny leków jako klasy leków i tak też są rozpatrywane przez środowisko kliniczne. Zgodnie z wynikami z tych badań stosowanie inhibitorów PCSK9 związane jest z redukcją ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz redukcją stężenia LDL-C w porównaniu z placebo a także redukcją częstości stosowania LDL-aferez.

Wskazywana przewaga numeryczna EVO nad ALIRO w kontekście redukcji LDL-C, może wynikać z heterogeniczności badań. Wiarygodne wnioskowanie o przewadze którejkolwiek terapii jest ograniczone, a mając na uwadze podejście analityczne autorów opracowań wtórnych można wnioskować o powszechnej akceptacji analogicznej

skuteczności i bezpieczeństwa leków z grupy PCSK9i, tj. uznaniu efektu klasy. Takie podejście jest zgodne z wytycznymi połączonych towarzystw naukowych z 2018 r.<sup>32</sup> które rekomendują stosowanie leków z grupy PCSK9i jako klasy leków.

## 1.2 Analiza ekonomiczna

W związku z tym, że po dacie złożenia wniosku refundacją został objęty alirokumab (Praluent®) we wskazaniu takim samym jak wnioskowane wskazanie refundacyjne dla ewolokumabu, tj. w leczeniu dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*, HeFH; >8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*, DLCN), u których, pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego), dodatkowo w ramach uzupełnienia przeprowadzono porównanie kosztów tych terapii.<sup>33</sup> W świetle przedstawionych wyników porównania skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu z alirokumabem (patrz rozdz. 1.1.2) założenie o porównywalnej skuteczności jest konserwatywne i zgodne z postrzeganiem obu leków przez środowisko kliniczne. Mając to na uwadze zastosowaną techniką analizy ekonomicznej jest analiza minimalizacji kosztów. W związku z tym, że alirokumab refundowany jest w ramach programu lekowego („Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej”) oraz podawany jest, tak samo jak ewolokumab, w podaniu podskórnym co 2 tyg., jedyny koszt różnicujący terapii stanowi koszt ich zakupu. Przeprowadzone porównanie kosztów dotyczy więc porównania kosztów nabycia leków w horyzoncie rocznym. Leki w programach lekowych dostępne są przy braku odpłatności pacjenta, w efekcie perspektywa NFZ oraz wspólna NFZ i pacjenta są tożsame – przedstawione wyniki odpowiadają zatem obu perspektywom (patrz rozdz. 1.2.5).

W związku z przyjętą długością horyzontu analizy (1 rok) w analizie nie uwzględniono dyskontowania wyników.

### 1.2.1 Zakres analizy – minimalne wymagania

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu:<sup>1</sup> „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii



opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3." W związku z powyższym w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz tj.:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Zamiennie, zgodnie §5 ust. 4 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, oszacowano ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa).

Konsekwencją braku przeprowadzenia oszacowań:

- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ);

jest brak zestawień tabelarycznych wartości i założeń, na podstawie których nie wykonano tych oszacowań.

Kolejną konsekwencją braku przedstawienia oszacowań, o których mowa w §5 ust. 2 pkt 2 i §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ jest ograniczenie analizy jedynie do kosztów stosowania technologii (tj. kosztu zakupu leków i kosztów powiązanych, patrz rozdz. 1.2). Takie podejście jest logicznym następstwem wynikającym z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny

zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu; „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”

Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w analizie nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.

### 1.2.2 Koszty ewolokumabu

Ewolokumab nie jest obecnie refundowany. Wnioskowane jest finansowanie ewolokumabu w ramach programu lekowego (odpłatność 0 PLN dla pacjenta w ramach programu lekowego zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r.<sup>35</sup>).

Wniosek dotyczy 2 preparatów - zawierających 1 wstrzykiwacz po 140 mg lub 2 wstrzykiwacze po 140 mg substancji czynnej.

[REDACTED]

Liczbę podań ewolokumabu w roku określono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego<sup>36</sup>. W analizie przyjęto podawanie 140 mg ewolokumabu raz na 2 tygodnie. Liczbę opakowań 140 mg 1 wstrzykiwacz oszacowano zatem na 26,09 rocznie, natomiast liczbę opakowań 140 mg 2 wstrzykiwacze - na 13,04 rocznie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Opakowanie	Urzędowa cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty NFZ, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN	Liczba opakowań/rok	Roczny koszt z perspektywy NFZ, PLN	Roczny koszt z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego), PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Opakowanie	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty NFZ, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN	Liczba opakowań/rok	Roczny koszt z perspektywy NFZ, PLN	Roczny koszt z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego), PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Opakowanie handlowe	Koszt za opakowanie, PLN/opak.		Liczba opakowań leku na rok*	Udział w rynku*	Koszt roczny, PLN/rok	
	Koszt NFZ	Koszt NFZ+pacjenta			Koszt NFZ	Koszt NFZ+pacjenta
<b>[REDACTED]</b>						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>[REDACTED]</b>					[REDACTED]	[REDACTED]
<b>[REDACTED]</b>						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>[REDACTED]</b>					[REDACTED]	[REDACTED]

### 1.2.3 Koszty alirokumabu

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. alirokumab refundowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej”.<sup>33</sup>

Refundacją został objęty preparat Praluent®, 150 mg 2 wstrzykiwacze. Liczbę podań alirokumabu w roku określono zgodnie ze Zleceniem MZ nr 148/2017 na 150 mg leku raz na 2 tygodnie, tj. 13,04 opakowań rocznie.<sup>37</sup>

Średni roczny koszt leczenia jednego chorego alirokumabem z perspektywy NFZ będzie wynosił **31 626,21 PLN** (koszt z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez zmian ze względu na brak dopłaty do leku przez chorego) — patrz Tab. 25.

**Tab. 25. Cena preparatu Praluent® zgodnie z Obwieszczeniem MZ\* i oszacowany koszt rocznej terapii.<sup>33</sup>**

Opakowanie	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty NFZ, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorc y, PLN	Liczba opakowań/ rok	Roczny koszt z perspektywy NFZ, PLN	Roczny koszt z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego), PLN
Praluent, 150 mg 2 wstrzykiwacze	2309,01	2424,46	2424,46	bezpłatny	2424,46	0,00	13,04	<b>31 626,21</b>	<b>31 626,21</b>

\* tj. bez RSA (brak danych na temat ceny z RSA).

#### 1.2.4 Efekty zdrowotne

W celu oszacowania współczynników kosztów-żyteczności (tj. ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących daną technologię), oraz mając na uwadze założenie o porównywalnej skuteczności, dla ewolokumabu i alirokumabu przyjęto wyniki zdrowotne uzyskane w ramieniu ewolokumabu w przeprowadzonej *Analizie ekonomicznej*. W analizie podstawowej przyjęto wynik analizy (przy założeniach jak w analizie podstawowej *Analizy ekonomicznej*) uzyskany w horyzoncie dożywotnim, a w analizie wrażliwości wynik uzyskany w horyzoncie rocznym – patrz tabela poniżej.

**Tab. 26. Wyniki zdrowotne przyjęte w analizie ilorazu kosztu i efektu.**

Wartość użyteczności dla EVO/ALIRO	Źródło
[REDACTED]	Wyniki <i>Analizy ekonomicznej</i> dla ewolokumabu: w BC w horyzoncie dożywotnim, w SA w horyzoncie rocznym

Przegląd użyteczności patrz Aneks 2 w *Analizie ekonomicznej* (zgodnie z wytycznymi AOTMiT<sup>3</sup> jest to aktualny przegląd i w związku z tym można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności).

Przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych patrz Aneks 1 w *Analizie ekonomicznej* oraz jego aktualizacja w rozdz. 7 niniejszego dokumentu.

#### 1.2.5 Wyniki

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania kosztów terapii ewolokumabem i alirokumabem 1 chorego w horyzoncie rocznym. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tab. 27. Wyniki porównania kosztów terapii ewolokumabem i alirokumabem 1 chorego w horyzoncie rocznym – analiza podstawowa.**

Kategoria	Ewolokumab z RSA vs alirokumab	Ewolokumab bez RSA vs alirokumab
Koszt rocznej terapii ewolokumabem, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt rocznej terapii alirokumabem, PLN	31 626,21	31 626,21

Kategoria	Ewolokumab z RSA vs alirokumab	Ewolokumab bez RSA vs alirokumab
<b>Różnica kosztów rocznych terapii ewolokumabu vs alirokumabu, PLN</b>		
Progowa CZN EVO 140 mg 1 wstrzykiwacz, PLN**		
Progowa CZN EVO 140 mg 2 wstrzykiwacze, PLN**		
Współczynnik kosztów -użyteczności EVO, PLN/QALY		
Współczynnik kosztów -użyteczności ALIRO, PLN/QALY		
Progowa CZN EVO 140 mg 1 wstrzykiwacz, PLN***		
Progowa CZN EVO 140 mg 2 wstrzykiwacze, PLN***		

CZN - cena zbytu netto; [redacted] \*\* cena zbytu netto EVO, przy której koszt stosowania EVO jest równy kosztowi stosowania ALIRO; \*\*\* cena zbytu netto EVO, przy której współczynnik kosztów-użyteczności EVO jest równy współczynnikowi kosztów-użyteczności ALIRO.

**Tab. 28. Wyniki porównania kosztów terapii ewolokumabem i alirokumabem 1 chorego w horyzoncie rocznym – analiza wrażliwości.**

Kategoria	Ewolokumab z RSA vs alirokumab	Ewolokumab bez RSA vs alirokumab
Koszt rocznej terapii ewolokumabem, PLN		
Koszt rocznej terapii alirokumabem, PLN	31 626,21	31 626,21
<b>Różnica kosztów rocznych terapii ewolokumabu vs alirokumabu, PLN</b>		
Progowa CZN EVO 140 mg 1 wstrzykiwacz, PLN**		
Progowa CZN EVO 140 mg 2 wstrzykiwacze, PLN**		
Współczynnik kosztów -użyteczności EVO, PLN/QALY		
Współczynnik kosztów -użyteczności ALIRO, PLN/QALY		
Progowa CZN EVO 140 mg 1 wstrzykiwacz, PLN***		
Progowa CZN EVO 140 mg 2 wstrzykiwacze, PLN***		

CZN - cena zbytu netto; \* [redacted] \*\* cena zbytu netto EVO, przy której koszt stosowania EVO jest równy kosztowi stosowania ALIRO; \*\*\* cena zbytu netto EVO, przy której współczynnik kosztów-użyteczności EVO jest równy współczynnikowi kosztów-użyteczności ALIRO.



### 1.3 Analiza wpływu na budżet

W związku z pojawieniem się na liście refundacyjnej obowiązującej od listopada 2018 r. alirokumabu w programie lekowym „Leczenie Hipercholesterolemii Rodzinnej (ICD-10 E78.01)”, z kryteriami włączenia analogicznymi do wnioskowanych dla ewolokumabu, oszacowana w *Analizie wpływu na budżet* populacja (dotyczy populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji, patrz rozdz. 2.2.4 w *Analizie wpływu na budżet*; pozostałe populacje bez zmian) może ulec zmianie – patrz opis poniżej (pozostałe parametry *Analizy wpływu na budżet* pozostają bez zmian).

W przedłożonej pierwotnie *Analizie wpływu na budżet* rozpowszechnienie ewolokumabu wśród chorych kwalifikujących się do leczenia przyjęło [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE] W związku z tym, że alirokumab znajduje się na liście refundacyjnej od prawie pół roku (od listopada 2018 r.) i aktualnym etapem, na jakim znajduje się wniosek refundacyjny dla ewolokumabu, można spodziewać się, że w momencie wejścia ewolokumabu na listę refundacyjną najprawdopodobniej minie już około 1 roku od wprowadzenia pierwszego inhibitora PCSK9 do refundacji. Zatem należałoby w I roku refundacji ewolokumabu przyjąć zakładane poprzednio rozpowszechnienie PCSK9i dla II roku, [REDAKOWANE] Co więcej, w wyniku refundacji pierwszego inhibitora świadomość dostępu do tej klasy leków wśród lekarzy znacznie wzrosła i będzie dalej wzrastać na skutek poruszania tematu hipercholesterolemii rodzinnej w licznych wywiadach z kluczowymi polskimi ekspertami, jak również podczas sesji na wielu konferencjach, czy choćby implementacji programu diagnostyczno-edukacyjnego KORDIAN<sup>3B</sup>, który również ma na celu szerzenie wiedzy na temat hipercholesterolemii rodzinnej, metod jej diagnozowania oraz leczenia, a zatem rozpowszechnienie PCSK9i (ewolokumabu i alirokumabu łącznie) będzie jeszcze większe – założono, że w I roku obowiązywania decyzji refundacyjnej dla ewolokumabu wyniesie [REDAKOWANE] w analizie podstawowej (wariant minimalny bez zmian, patrz rozdz. 2.2.4 w *Analizie wpływu na budżet*), co odpowiada [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE] W sytuacji obecnej (czyli w scenariuszu istniejącym) chorzy ci leczeni są jedynie alirokumabem (brak refundacji ewolokumabu). W scenariuszu nowym, tj. po wprowadzeniu ewolokumabu do refundacji, nastąpi podział rynku pomiędzy ewolokumab i alirokumab — założono konserwatywnie (patrz rozdz. 1.1.2 i 1.2.5) **równy podział rynku pomiędzy te dwa leki**. W efekcie w scenariuszu nowym ewolokumabem będzie leczonych [REDAKOWANE] (populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji) — tyle samo chorych będzie leczonych alirokumabem.

**Tab. 29. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji.**

Rok	I rok	II rok	Źródło danych
Populacja docelowa (POTENCJAŁ RYNKU)			analiza podstawowa (scenariusz maksymalny - patrz rozdz. 2.2.1 w <i>Analizie wpływu na budżet</i> )
Rozpowszechnienie PCSK9i (EVO+ALIRO)	(23,0%)*	(42,5%)*	dane Wnioskodawcy na podstawie doświadczeń rynkowych skorygowane o założenia w związku z refundacją alirokumabu - opis w tekście (AWA Praluent 2017 <sup>39</sup> )
Liczba chorych leczonych PCSK9i (ALIRO/EVO)			analiza podstawowa (scenariusz minimalny - scenariusz maksymalny <sup>***</sup> )
<b>Scenariusz istniejący - EVO/ALIRO</b>			<b>w sytuacji obecnej/scenariuszu istniejącym chorzy leczeni są jedynie alirokumabem (brak refundacji ewolokumabu)</b>
Podział rynku między EVO i ALIRO po wprowadzeniu EVO do refundacji	50%:50%	50%:50%	założenie konserwatywne w związku z wynikami przedstawionymi w rozdz. 1.1.2 i 1.2.5
<b>Scenariusz nowy - liczba chorych leczonych ALIRO</b>			analiza podstawowa ( <b>scenariusz minimalny - scenariusz maksymalny<sup>***</sup></b> )
<b>Scenariusz nowy - liczba chorych leczonych EVO</b>			analiza podstawowa ( <b>scenariusz minimalny - scenariusz maksymalny<sup>***</sup></b> )

\* analiza podstawowa (scenariusz minimalny); \*\* analiza podstawowa (scenariusz minimalny - scenariusz maksymalny); zwiększenie liczebności populacji w scenariuszu maksymalnym wynika z przyjęcia innych odsetków wykrywalności hipercholesterolemii rodzinnej w Polsce (patrz rozdz. 2.2.1 w *Analizie wpływu na budżet*); zmniejszenie liczebności populacji w scenariuszu minimalnym wynika z przyjęcia innych odsetków rozpowszechnienia EVO (patrz rozdz. 2.2.4 w *Analizie wpływu na budżet*).

W świetle przedstawionych wyników porównania skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu z alirokumabem (patrz rozdz. 1.1.2) założenie o porównywalnej skuteczności jest konserwatywne i zgodne z postrzeganiem obu leków przez środowisko kliniczne. W związku z porównywalnym wpływem obu leków na częstość wykonywania zabiegów LDL-aferezy w analizie nie uwzględniono kosztów zabiegów LDL-aferezy. Ponadto, w związku z tym, że alirokumab refundowany jest w ramach programu lekowego („Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej”) oraz podawany jest, tak samo jak ewolokumab, w podaniu podskórnym co 2 tyg, oraz w skojarzeniu z tymi samymi lekami, jedyny koszt różnicujący terapii stanowi koszt ich zakupu. Leki w programach lekowych

dostępne są przy braku odpłatności pacjenta, w efekcie perspektywa NFZ oraz wspólna NFZ i pacjenta są tożsame - przedstawione wyniki odpowiadają zatem obu perspektywom (patrz rozdz. 1.3.2 i 1.3.3). [REDACTED]

[REDACTED] W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie. Koszty uwzględnione w analizie patrz rozdz. 2.7 w *Analizie wpływu na budżet*.

### 1.3.1 Oszacowania aktualnych rocznych wydatków płatnika

Oszacowania aktualnych rocznych wydatków płatnika odpowiada wydatkom poniesionym przez płatnika w scenariuszu istniejącym.

### 1.3.2 Analiza [REDACTED]

#### 1.3.2.1 Wyniki dla analizy podstawowej

[REDACTED]

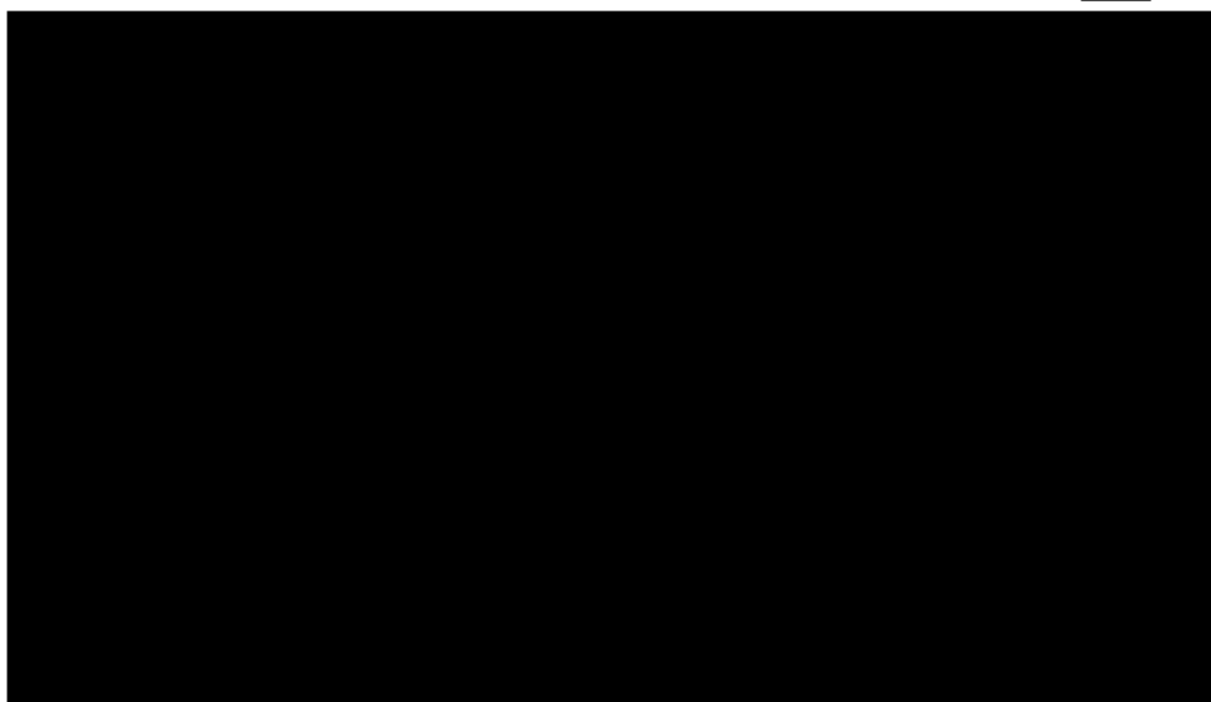
Szczegółowe wyniki dla analizy podstawowej przedstawiono poniżej.

**Tab. 30. Wyniki dla scenariusza podstawowego (perspektywa NFZ, analiza [REDACTED])**

	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący - 100% ALIRO/0% EVO, n</b>	[REDACTED]	[REDACTED]
- koszt EVO, PLN	0	0
- koszt ALIRO, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
- ŁĄCZNIE, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Scenariusz nowy - 50% ALIRO, 50% EVO, n</b>	[REDACTED]	[REDACTED]
- koszt EVO, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
- koszt ALIRO, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
- ŁĄCZNIE, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Różnica kosztów scenariuszy nowego i istniejącego, PLN*</b>	[REDACTED]	[REDACTED]
- koszt EVO, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]

n - liczba chorych leczonych ALIRO/EVO; \* wartości ujemne oznaczają oszczędności.

**Ryc. 3. Zestawienie wyników dla scenariusza podstawowego (perspektywa NFZ, analiza [REDACTED]).**



Ryc. 4. Różnica kosztów scenariuszy nowego i istniejącego\* — wyniki dla scenariusza podstawowego (perspektywa NFZ, analiza [REDACTED]).



\* wartości ujemne oznaczają oszczędności.

### 1.3.2.2 Analiza scenariuszy

#### Scenariusz minimalny

Szczegółowe wyniki dla analizy podstawowej przedstawiono poniżej.

Tab. 31. Wyniki dla scenariusza minimalnego (perspektywa NFZ, analiza z RSA).

	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący – 100% ALIRO/0% EVO, n</b>	[REDACTED]	[REDACTED]
- koszt EVO, PLN	0	0

	I rok	II rok
- koszt ALIRO, PLN		
- ŁĄCZNIE, PLN		
<b>Scenariusz nowy - 50% ALIRO, 50% EVO, n</b>		
- koszt EVO, PLN		
- koszt ALIRO, PLN		
- ŁĄCZNIE, PLN		
<b>Różnica kosztów w scenariuszy nowego i istniejącego, PLN*</b>		
- koszt EVO, PLN		

n - liczba chorych leczonych ALIRO/EVO; \* wartości ujemne oznaczają oszczędności.

### Scenariusz maksymalny

	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący - 100% ALIRO/0% EVO, n</b>		
- koszt EVO, PLN	0	0
- koszt ALIRO, PLN		
- ŁĄCZNIE, PLN		
<b>Scenariusz nowy - 50% ALIRO, 50% EVO, n</b>		
- koszt EVO, PLN		
- koszt ALIRO, PLN		
- ŁĄCZNIE, PLN		

Szczegółowe wyniki dla analizy podstawowej przedstawiono poniżej.

Tab. 32. Wyniki dla scenariusza maksymalnego (perspektywa NFZ, analiza [redacted]).

	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący - 100% ALIRO/0% EVO, n</b>		
- koszt EVO, PLN	0	0
- koszt ALIRO, PLN		
- ŁĄCZNIE, PLN		
<b>Scenariusz nowy - 50% ALIRO, 50% EVO, n</b>		
- koszt EVO, PLN		
- koszt ALIRO, PLN		
- ŁĄCZNIE, PLN		

	I rok	II rok
<b>Różnica kosztów w scenariuszy nowego i istniejącego, PLN*</b>		
- koszt EVO, PLN		

n - liczba chorych leczonych ALIRO/EVO; \* wartości ujemne oznaczają oszczędności.

### 1.3.3 Analiza

#### 1.3.3.1 Wyniki dla analizy podstawowej

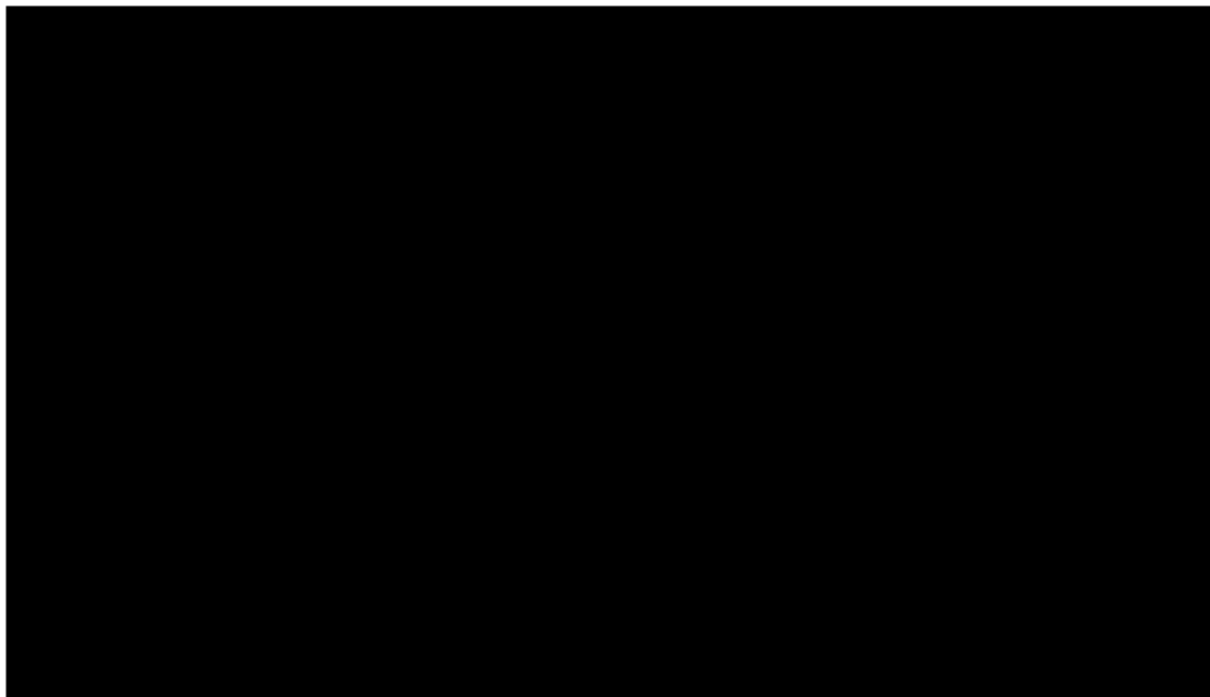

Szczegółowe wyniki dla analizy podstawowej przedstawiono poniżej.

Tab. 33. Wyniki dla scenariusza podstawowego (perspektywa NFZ, analiza bez RSA).

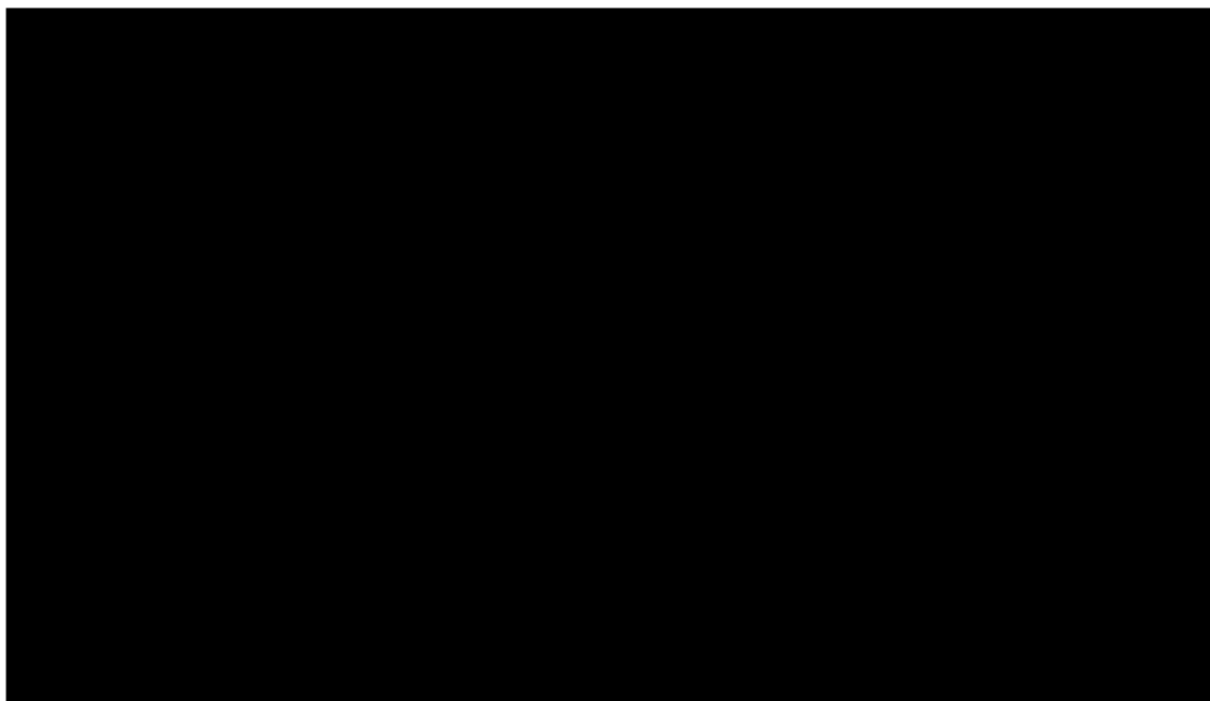
	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący - 100% ALIRO/0% EVO, n</b>		
- koszt EVO, PLN	0	0
- koszt ALIRO, PLN		
- ŁĄCZNIE, PLN		
<b>Scenariusz nowy - 50% ALIRO, 50% EVO, n</b>		
- koszt EVO, PLN		
- koszt ALIRO, PLN		
- ŁĄCZNIE, PLN		
<b>Różnica kosztów w scenariuszy nowego i istniejącego, PLN*</b>		
- koszt EVO, PLN		

n - liczba chorych leczonych ALIRO/EVO; \* wartości ujemne oznaczają oszczędności.

Ryc. 5. Zestawienie wyników dla scenariusza podstawowego (perspektywa NFZ, analiza [REDACTED] A).



Ryc. 6. Różnica kosztów scenariuszy nowego i istniejącego\* — wyniki dla scenariusza podstawowego (perspektywa NFZ, analiza [REDACTED]).



\* wartości ujemne oznaczają oszczędności.

### 1.3.3.2 Analiza scenariuszy

#### Scenariusz minimalny



[Redacted content]

Szczegółowe wyniki dla analizy podstawowej przedstawiono poniżej.

Tab. 34. Wyniki dla scenariusza minimalnego (perspektywa NFZ, analiza [redacted]).

	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący – 100% ALIRO/0% EVO, n</b>	[redacted]	[redacted]
- koszt EVO, PLN	0	0
- koszt ALIRO, PLN	[redacted]	[redacted]
- ŁĄCZNIE, PLN	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy - 50% ALIRO, 50% EVO, n</b>	[redacted]	[redacted]
- koszt EVO, PLN	[redacted]	[redacted]
- koszt ALIRO, PLN	[redacted]	[redacted]
- ŁĄCZNIE, PLN	[redacted]	[redacted]
<b>Różnica kosztów scenariuszy nowego i istniejącego, PLN*</b>	[redacted]	[redacted]
- koszt EVO, PLN	[redacted]	[redacted]

n - liczba chorych leczonych ALIRO/EVO; \* wartości ujemne oznaczają oszczędności.

**Scenariusz maksymalny**

[Redacted content]

Szczegółowe wyniki dla analizy podstawowej przedstawiono poniżej.

Tab. 35. Wyniki dla scenariusza maksymalnego (perspektywa NFZ, analiza [redacted]).

	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący – 100% ALIRO/0% EVO, n</b>		
- koszt EVO, PLN	0	0
- koszt ALIRO, PLN	[redacted]	[redacted]
- ŁĄCZNIE, PLN	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy - 50% ALIRO, 50% EVO, n</b>	[redacted]	[redacted]
- koszt EVO, PLN	[redacted]	[redacted]
- koszt ALIRO, PLN	[redacted]	[redacted]
- ŁĄCZNIE, PLN	[redacted]	[redacted]
<b>Różnica kosztów w scenariuszy nowego i istniejącego, PLN*</b>	[redacted]	[redacted]
- koszt EVO, PLN	[redacted]	[redacted]

n - liczba chorych leczonych ALIRO/EVO; \* wartości ujemne oznaczają oszczędności.

### 1.3.4 Podsumowanie i wnioski

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie oszacowanych oszczędności budżetowych związanych z wprowadzeniem finansowania ewolokumabu.

Wprowadzenie finansowania ewolokumabu w populacji chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego) związane jest z oszczędnościami budżetowymi niezależnie od prezentowanego wariantu analizy w związku z tańszym kosztem terapii ewolokumabem od alirokumabu.

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie. Ewolokumab jest opcją leczenia bardziej skuteczną od terapii statynami w połączeniu z ezetymibem (patrz wyniki *Analizy klinicznej*) oraz o co najmniej porównywalnej skuteczności z alirokumabem (patrz rozdz. 1.1.2).

Tab. 36. Podsumowanie wyników analizy [REDACTED] (perspektywa NFZ).

Rok	I	II
Liczba chorych leczonych ewolokumabem/alirokumabem	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz min-max	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Przewidywane oszczędności budżetowe, mln PLN</b>		
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz min-max, mln PLN	[REDACTED]	[REDACTED]

## 1.4 Analiza racjonalizacyjna

W związku z wykazanymi oszczędnościami w analizie wpływu na budżet (patrz rozdz. 1.3.2 i 1.3.3) nie przeprowadzono analizy racjonalizacyjnej.

## 2 Uwaga nr 2

*Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia). Zidentyfikowano komunikat/ostrzeżenie dotyczące stosowania technologii wnioskowanej na stronie FDA „Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) April - June 2017”<sup>41</sup>.*

Na dzień złożenia wniosku w bazie FDA dostępne były komunikaty za okres kwiecień-czerwiec 2017 (tj. przytoczony powyżej) i za okres kwiecień-czerwiec 2018 (opisany w analizie klinicznej). Obecnie dostępny jest również komunikat za okres lipiec-wrzesień 2018. W pierwotnie przedłożonej analizie uwzględniono jedynie najnowsze komunikaty, ponieważ w odniesieniu do poprzedniego nie podjęto ostatecznie żadnej akcji. Poniżej przedstawiono zaktualizowany opis informacji dotyczących bezpieczeństwa ew olokumabu dostępnych na stronie FDA.

Zgodnie z potencjalnymi sygnałami na temat poważnego ryzyka / nowymi informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa na stronie FDA pojawiły się następujące doniesienia dla ew olokumabu:

- zakażeniu bakteryjnym skóry i tkanki podskórnej (doniesienie za okres kwiecień-czerwiec 2017) – FDA oceniała w związku z tym potrzebę działań regulacyjnych, jednak ostatecznie nie zastosowano żadnych działań;
- obrzęku naczynioruchowym (doniesienie za okres kwiecień-czerwiec 2018 r. – FDA oceniała w związku z tym potrzebę działań regulacyjnych, jednak ostatecznie nie zastosowano żadnych działań;
- objawach grypopodobnych (doniesienie za okres lipiec-wrzesień 2018 r. – zaktualizowano sekcję dotyczącą doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu w Charakterystyce Produktu Leczniczego funkcjonującej w USA.<sup>42</sup>

### 3 Uwaga nr 3

Analiza kliniczna nie zawiera wszystkich badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Do przeglądu systematycznego nie włączono badań: LAPLACE-2, GAUSS-2 oraz DESCARTES, w których oceniano stosowanie ewolokumabu u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, a wyniki których zostały przedstawione w rekomendacji NICE<sup>43</sup>. Wnioskodawca nie przedstawił również przyczyn wykluczenia ww. badań z przeglądu.

Rekomendacja NICE dotyczy pierwotnej hipercholesterolemii (heterozygotycznej rodzinnej i nierodzinnej) oraz mieszanej dyslipidemii a zatem szerszego wskazania niż wnioskowane. Z badań wymienionych w NICE: LAPLACE-2, GAUSS-2, DESCARTES i RUTHERFORD-2 jedynie ostatnie dotyczy heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*, HeFH) stanowiącej przedmiot rozpatrywanego obecnie wniosku (szczegółowy opis badań patrz rozdz. 4.2.2.1 i 4.3.2.1 w Analizie klinicznej do Zlecenia MZ nr 136/2015 dotyczącego szerszej populacji i w związku z tym uwzględniającego wszystkie wskazane badania<sup>44</sup>). Wskazane badania nie zostały więc uwzględnione w analizie, ze względu na odmienną od analizowanej populację.

Tab. 37. Przyczyny nie włączenia badań LAPLACE-2, GAUSS-2 oraz DESCARTES.

Badanie	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
DESCARTES	Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth E, Koren MJ, Ballantyne CM, Monsalvo ML, Tsirtsonis K, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. <i>N Engl J Med</i> . 2014 May 8;370(19):1809-19.	niewłaściwa populacja (nie dotyczy HeFH)
GAUSS-2	Robinson JG, Rogers WJ, 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. <i>Clin Cardiol</i> . 2014 Apr;37(4):195-203. 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. <i>JAMA</i> . 2014 May 14;311(18):1870-82.	niewłaściwa populacja (nie dotyczy HeFH)
LAPLACE-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	niewłaściwa populacja (nie

Badanie	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	<p>randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2014 Jun 17;63(23):2541-8.</p> <p>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. <i>Clin Cardiol.</i> 2014 Mar;37(3):131-9.</p>	dotyczy He FH)

## 4 Uwaga nr 4

*W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej nie testowano wszystkich istotnych parametrów mogących mieć wpływ na wyniki analizy (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia):*

- *modelu nie przedstawiono wariantu analizy uwzględniającego skrócenie horyzontu czasowego do maksymalnego okresu obserwacji dostępnego w przedstawionych przez wnioskodawcę badaniach tj. 1 roku. W badaniu OSLER analizowano zmianę parametrów lipidowych EVO 420 mg QM + SoC vs SoC od wartości wyjściowych do 52 tygodni obserwacji;*
- *nie przedstawiono alternatywnych wartości prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń sercowo naczyniowych. Pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wchodzą do modelu i mogą doświadczyć różnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, które reprezentowane są przez stany zdrowotne, co stanowi podstawę struktury modelu ekonomicznego;*
- *nie przedstawiono alternatywnych wartości parametru przerywania terapii ewolokumabem, który ma wpływ na koszty terapii.*

Powyższe uwagi w przypadku porównania ewolokumabu z alirokumabem, który zgodnie ze wskazaniem Agencji stanowi teraz podstawowy komparator dla ewolokumabu (patrz rozdz. 1), nie zmieniają wnioskowania z analizy, ponieważ przyjmujemy taką samą skuteczności alirokumabu i ewolokumabu i wykonujemy analizę minimalizacji kosztów w horyzoncie rocznym, na wyniki której wpływ mają jedynie koszty nabycia przedmiotowych leków.

### 4.1 Horyzont czasowy

W analizie przyjęto horyzont dożywotni. W arkuszu kalkulacyjnym Excel istnieje możliwość uzyskania wyników analizy ekonomicznej w krótkim horyzoncie czasowym, jednak na podstawie Wytycznych oceny technologii medycznych uznano, że w przypadku analizy ekonomicznej nie jest to właściwe postępowanie.

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (wersja 3.0)<sup>3</sup> horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni. Należy podkreślić, że efekt inhibitorów PCSK9, do których zalicza się ewolokumab, jest obserwowany w czasie całego życia chorego. Ich stosowanie zmniejsza ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych ze względu na redukcję stężenia LDL-c, która utrzymuje się w czasie (patrz wyniki badania FOURIER, rozdz. 8.1 w *Analizie klinicznej*). Stąd, w ramach analizy przyjęto horyzont dożywotni, co związane było z koniecznością przeprowadzenia ekstrapolacji

wyników z badań klinicznych. Należy również podkreślić, że jest to powszechnie stosowana metoda zarówno w ramach analiz ekonomicznych przedkładanych AOTMiT jak i analiz przedkładanych zagranicznym agencjom HTA, w tym agencji NICE.

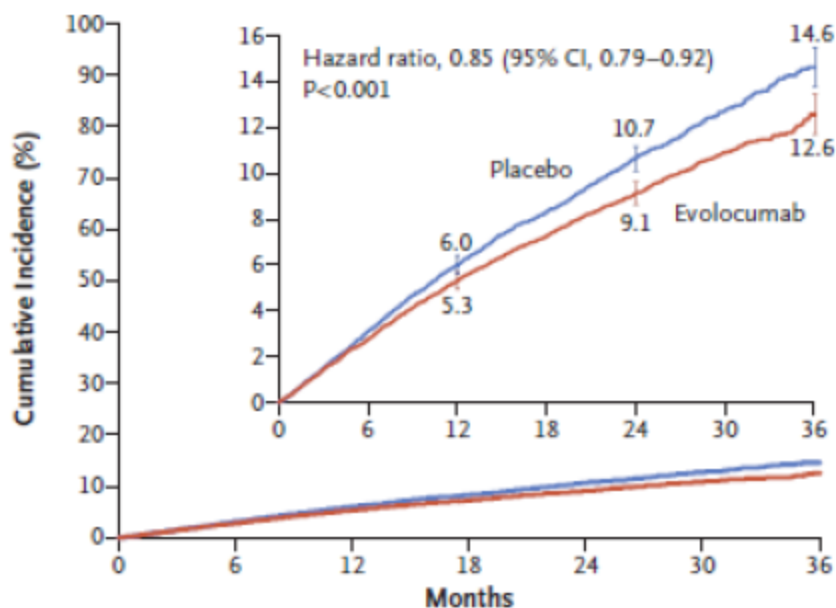
Mając na uwadze powyższe, rozpatrywanie horyzontu czasowego zgodnego z czasem obserwacji klinicznej w badaniu OSLER<sup>45,46,47</sup> nie jest zasadne i byłoby jednocześnie sprzeczne z zapisami Wytycznych oceny technologii medycznych (wersja 3.0)<sup>3</sup>. Co więcej, należy zauważyć, że w badaniu FOURIER<sup>48,49,50</sup> (populacja chorych z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego i stężeniem LDL-C  $\geq 70$  mg/dl) efektywność kliniczna leku została wykazana w dłuższym horyzoncie czasowym, w którym mediana okresu obserwacji wyniosła 2,2 lata. Jak widać na poniższym rysunku krzywe skumulowanych częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych (zarówno w odniesieniu do pierwszorzędnego [złożony PK: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej lub rewaskularyzacja wieńcowa] i drugorzędowego [złożony PK: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar] punktu końcowego) dla ewolokumabu i placebo się rozchodzą wraz z upływem czasu i widać, że korzyści z leczenia są długofalowe a nie ograniczają się do jedynie pierwszego roku leczenia.

Należy ponadto zauważyć, iż obowiązujący w Polsce próg opłacalności jest zdefiniowany dla całkowitych efektów zdrowotnych generowanych przez daną interwencję. W szczególności, w przypadku leków stosowanych w chorobach przewlekłych do tak zdefiniowanego progu opłacalności należy odnosić wyniki modelu uzyskane w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wyniki uzyskane dla choroby przewlekłej w krótszym horyzoncie czasowym należałoby odnosić do innego, znacznie wyższego progu opłacalności, który nie został zdefiniowany w prawodawstwie polskim.



Ryc. 7. Skumulowana częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych w badaniu FOURIER<sup>®</sup>.

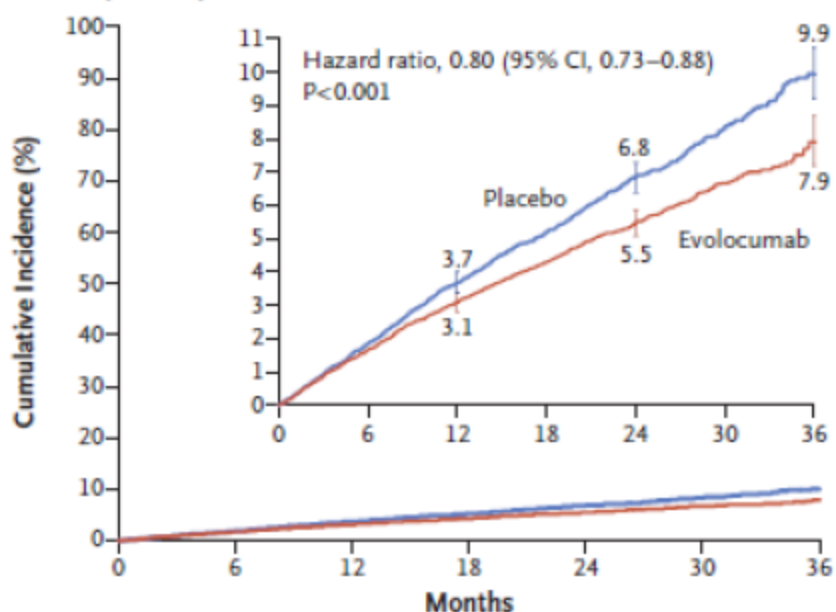
**A Primary Efficacy End Point**



**No. at Risk**

Placebo	13,780	13,278	12,825	11,871	7610	3690	686
Evolocumab	13,784	13,351	12,939	12,070	7771	3746	689

**B Key Secondary Efficacy End Point**



**No. at Risk**

Placebo	13,780	13,449	13,142	12,288	7944	3893	731
Evolocumab	13,784	13,501	13,241	12,456	8094	3935	724

A - pierw szorzędowy punkt końcowy (złożony PK: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej lub reaskularyzacja wieńcowa);  
 B - drugorzędowy punkt końcowy (złożony PK: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar).

## 4.2 Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń sercowo naczyniowych

Zgodnie z uwagą AOTMiT „Pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wchodzi do modelu i mogą doświadczyć różnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, które reprezentowane są przez stany zdrowotne, co stanowi podstawę struktury modelu ekonomicznego”, w związku z czym należałoby zbadać wpływ alternatywnych wartości tych parametrów. W analizie Wnioskodawcy charakterystyki analizowanej populacji przyjęto w oparciu o dane wewnętrzne Wnioskodawcy na temat subpopulacji chorych z  $LDL \geq 160$  mg/dl z badania RUTHERFORD-2,<sup>51</sup> użyte we wcześniejszym modelu ekonomicznym przedstawionym w ramach zlecenia MZ nr 136/2015 i zweryfikowanym pozytywnie podczas pierwszej oceny załączonego modelu przez AOTMiT.<sup>52</sup> W analizie wrażliwości, dla której wyniki przedstawiono w poniższych tabelach, charakterystyki analizowanych populacji przyjęto w oparciu o dane wewnętrzne Wnioskodawcy na temat populacji po przebytych wcześniej zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP) z  $LDL-C \geq 100$  mg/dl z badania RUTHERFORD-2 — patrz tabela poniżej. Wyniki dla tych analiz wrażliwości różnią się nieznacznie od wyników analizy podstawowej [redacted] przy czym należy podkreślić, iż wartości wykorzystane w wariacie podstawowym powodują otrzymanie konserwatywnych wyników (wyższych ICUR/ICER), aniżeli te testowane w ramach analizy wrażliwości.

Tab. 38. Charakterystyki chorych uwzględnione w modelu.

Parametr	BC	Źródło	SA	Źródło
ASCVD	[redacted]	suma poniższych	[redacted]	suma poniższych
• po MI	[redacted]	RUTHERFORD-2 LDL-C $\geq$ 160	[redacted]	RUTHERFORD-2 SP LDL-C $\geq$ 100
• po IS	[redacted]	RUTHERFORD-2 LDL-C $\geq$ 160	[redacted]	RUTHERFORD-2 SP LDL-C $\geq$ 100
• inne ASCVD	[redacted]	RUTHERFORD-2 LDL-C $\geq$ 160	[redacted]	RUTHERFORD-2 SP LDL-C $\geq$ 100

Tab. 39. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: EVO+EZE+STA vs EZE+STA - analiza ██████████ z perspektywy NFZ.

Scenariusz	Ewolokumab + statyny			Statyny			Ewolokumab + statyny vs statyny					
	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG	
██████████												
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████												
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

**Tab. 40. Wyniki analizy progowej: EVO+EZE+STA vs EZE+STA - analiza ██████████ z perspektywy NFZ.**

Scenariusz	Próg opłacalności 134 514 PLN/QALY (aktualny na dzień złożenia wniosku)				Próg opłacalności 139 953 PLN/QALY (obecnie obowiązujący, patrz rozdz. 6)			
	Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak.		Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak.		Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak.		Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak.	
	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

\* 1 w strzykiwacz 140 mg; \*\* 2 w strzykiwacze 140 mg.

### 4.3 Przerwanie terapii ewolokumabem

Alternatywne wartości dla przerywania terapii ewolokumabem przyjęto w oparciu o dane wewnętrzne Wnioskodawcy z badania obserwacyjnego nr 20130296 przeprowadzonego w krajach Europy wśród pacjentów z hipercholesterolemią leczonych ewolokumabem, zgodnie z którymi badanie przerwało [REDACTED] chorych po pierwszym roku terapii (założono, że odsetek ten nie zmienia się z upływem lat oraz że wpływa jedynie na koszt nabycia ewolokumabu - założenie upraszczające w związku z dostępnością danych).<sup>53</sup>

Tab. 41. Przerwanie terapii uwzględnione w modelu.

Parametr	BC	Źródło	SA	Źródło
Przerwanie terapii EVO	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analizy dla przyjętej wartości przedstawiono w poniższych tabelach. Przyjęcie alternatywnych wartości przerywania terapii powoduje wzrost inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności o ok. 17% ([REDACTED])

Tab. 42. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: EVO +EZE+ STA vs EZE+ STA - analiza ██████████ z perspektywy NFZ.

Scenariusz	Ewolokumab + statyny			Statyny			Ewolokumab + statyny vs statyny				
	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
██████████											
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████											
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 43. Wyniki analizy progowej: EVO+EZE+STA vs EZE+STA - analiza ██████████ z perspektywy NFZ.

Scenariusz	Próg opłacalności 134 514 PLN/QALY (aktualny na dzień złożenia wniosku)				Próg opłacalności 139 953 PLN/QALY (obecnie obowiązujący, patrz rozdz. 6)			
	Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak.		Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak.		Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak.		Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak.	
	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

\* 1 w strzykiwacz 140 mg; \*\* 2 w strzykiwacze 140 mg.

## 5 Uwaga dodatkowa nr 1

Ponadto w analizie wpływu na budżet nie uwzględniono kosztu leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej w analizowanej populacji chorych z HeFH i stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl stosowanie terapii ewolokumabem w skojarzeniu z ezetymibem i statynami w porównaniu z leczeniem ezetymibem i statynami redukuje liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych [redacted] w tym zakończonych zgonem [redacted] oraz liczbę zabiegów rewaskularyzacji [redacted] – szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

W analizie wpływu na budżet zdecydowano się przyjąć upraszczające założenie konserwatywne, tj. nie uwzględniono kosztu leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Mając na uwadze redukcję liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wynikającą ze stosowania ewolokumabu, a więc również redukcję kosztów ich leczenia, ich uwzględnienie działałoby na korzyść ewolokumabu.

Powyższa uwaga w przypadku porównania ewolokumabu z alirokumabem, który zgodnie ze wskazaniem Agencji stanowi teraz podstawowy komparator dla ewolokumabu (patrz rozdz. 1), nie zmienia wniosku z analizy, ponieważ przyjmujemy taką samą skuteczność alirokumabu i ewolokumabu i wykonujemy analizę minimalizacji kosztów, na wyniki której wpływ mają jedynie koszty nabycia leków.

**Tab. 44. Odsetki zdarzeń\*: EVO+EZE+STA vs EZE+STA.**

Kategoria	EVO+EZE+STA	EZE+STA	EVO+EZE+STA vs EZE+STA
zdarzenia sercowo-naczyniowe	[redacted]	[redacted]	[redacted]
MI	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
zgon z przyczyn CV	[redacted]	[redacted]	[redacted]
rewaskularyzacja	[redacted]	[redacted]	[redacted]

NNT - liczba pacjentów, których należy leczyć ewolokumabem (w porównaniu z komparatorem) w celu uniknięcia jednego zdarzenia sercowo-naczyniowego w horyzoncie analizy (dotyczy horyzontu dożywnotniego); \* wartości niezdyskontowane; \*\* stosowanie ewolokumabu jako terapii dodanej do ezetymibui statyn w porównaniu z terapią ezetymibem i statynami u dorosłych chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i utrzymującym się stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl (pomimo diety i stosowania maksymalnych lub maksymalnych tolerowanych dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem) związane było ze zmniejszeniem odsetka zdarzeń sercowo-naczyniowych.



## 6 Uwaga dodatkowa nr 2

*Dodatkowo, zwracam się z prośbą o aktualizację analizy ekonomicznej w odniesieniu do obowiązującego obecnie progu opłacalności w związku z publikacją na stronie internetowej GUS informacji o obwieszczeniu Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016, zgodnie z którym szacunek ten określony został na kwotę 46 651 zł, a tym samym obowiązujący próg opłacalności wynosi obecnie 139 953 zł (3 x 46 651 zł).*

Aktualizację analizy ekonomicznej w odniesieniu do obowiązującego obecnie progu opłacalności przedstawiono w tabeli poniżej (wyniki takie same w przypadku analizy [REDAKTOWANE]). Dotyczy ona porównania ewolokumabu z komparatorem dodatkowym – terapią statynami i ezetymibem oraz LDL-aferezą. W przypadku porównania z komparatorem podstawowym, jakim jest obecnie alirolumab (patrz rozdz. 1), przyjęta wysokość progu opłacalności nie wpływa na wnioskowanie w związku z techniką analityczną przyjętą dla porównania ewolokumabu z alirolumabem, tj. analizą minimalizacji kosztów.

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie ewolokumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **139 953 PLN/QALY** (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca). Wyniki dla analizy podstawowej opisano poniżej.

Dla ewolokumabu jako terapii dodanej do ezetymibu i statyn z terapią ezetymibem i statynami u dorosłych chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i utrzymującym się stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl (pomimo diety i stosowania maksymalnych lub maksymalnych tolerowanych dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy, wynik analizy [REDAKTOWANE] w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest wyższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB, tj. **139 953 PLN/QALY**. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby **cenę zbytu netto ewolokumabu** [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

**Tab. 45. Wyniki analizy progowej: EVO + EZE + STA vs EZE + STA - analiza [REDACTED] z perspektywy NFZ.**

Scenariusz	Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak.		Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak.	
	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* 1 w strzykiwacz 140 mg; \*\* 2 w strzykiwacze 140 mg.

W populacji chorych stosujących LDL-aferezę leczenie z zastosowaniem ewolokumabu jako terapii dodanej do ezetymibu i statyn stanowi **terapię dominującą** (tj. związaną z większymi efektami zdrowotnymi oraz mniejszymi kosztami) w porównaniu z terapią ezetymibem i statynami (patrz rozdz. 7.3 *Analizy ekonomicznej*).

Aby współczynnik kosztów-żyteczności był równy progowi opłacalności (tj. 139 953 PLN/QALY) należałoby **cenę zbytu netto ewolokumabu** [REDACTED]

**Tab. 46. Wyniki analizy progowej: EVO + EZE + STA vs EZE + STA w populacji chorych stosujących LDL-aferezę - analiza [REDACTED] z perspektywy NFZ.**

Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak.		Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak.	
Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* 1 w strzykiwacz 140 mg; \*\* 2 w strzykiwacze 140 mg.

## 7 Uwaga dodatkowa nr 3

*Zwracam się z uprzejmą prośbą o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli farmakoekonomicznych oraz o zaktualizowanie przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, tak aby zaktualizowane wersje analiz przekazane w wersji elektronicznej były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach.*

Zaktualizowano wersje modeli farmakoekonomicznych w odpowiedzi na przedstawione uwagi.

Poniżej przedstawiono aktualizację przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych.

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 26.03.2019 r. w przypadku bazy EMBASE i 25.03.2019 r. w przypadku pozostałych przeszukiwanych baz. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane poniższe strategie.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących rodzaju badań, punktów końcowych, daty lub języka publikacji.

Wyszukiwania i selekcji badań oraz oceny wiarygodności badań klinicznych dokonywało niezależnie od siebie dwójce badaczy (P.S., E.W.; metodyka zgodna z Analizą ekonomiczną złożoną do AOTMiT).

**Tab. 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 25.03.2019 r., z datą odcięcia 01.10.2018 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	223 102
#2	Cost allocation [MH]	1 993
#3	Cost-benefit analysis [MH]	75 854
#4	Cost control [MH]	32 234
#5	Cost savings [MH]	11 115
#6	Cost of illness [MH]	24 813
#7	Cost sharing [MH]	4 313
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	223 102
#9	evolocumab [nm]	248
#10	evolocumab [tw]	493

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#11	AMG 145 [tw] OR AMG-145 [tw] OR AMG145 [tw]	43
#12	Repatha [TW]	27
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	510
#14	#8 AND #13	29
#15	#8 AND #13 Filters: Publication date from 01/10/2018	5

**Tab. 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 26.03.2019 r., z datą odcięcia 01.10.2018 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	79 956
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	139 380
#3	'Cost of illness'/exp	18 045
#4	'Cost control'/exp	64 266
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 266
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	276 008
#7	'evolocumab'/exp	1 410
#8	evolocumab	1 473
#9	'AMG-145' OR AMG145 OR 'AMG 145'	211
#10	repatha	120
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	1 503
#12	#6 AND #11	124
#13	#12 AND [embase]/lim	122
#14	#13 AND [1-10-2018]/sd NOT [27-3-2019]/sd	19

**Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 25.03.2019 r., z datą odcięcia 01.10.2018 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	9 696
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	3
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	6 331
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	553
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	404
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	785
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	35
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	9 696
#9	evolocumab (Word variations have been searched)	167
#10	'AMG-145' OR AMG145 OR 'AMG 145' (Word variations have been searched)	79
#11	repatha (Word variations have been searched)	1
#12	#9 OR #10 OR #11	204
#13	#8 AND #12	1
#14	#8 AND #12 with Cochrane Library publication date from Oct 2018 to Apr 2019	1

**Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 25.03.2019 r., z datą odcięcia 01.10.2018 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	evolocumab	2
#2	'AMG-145' OR AMG145 OR 'AMG 145'	2
#3	repatha	0
#4	#1 OR #2 OR #3	2
#5	#4 po dacie odcięcia 01.10.2018	0

**Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 25.03.2019 r., z datą odcięcia 01.10.2018 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	evolocumab	6
#2	'AMG-145' OR AMG145 OR 'AMG 145'	0
#3	repatha	0
#4	#1 OR #2 OR #3	6
#5	#4 po dacie odcięcia 01.10.2018	0

### Wyniki przeglądu

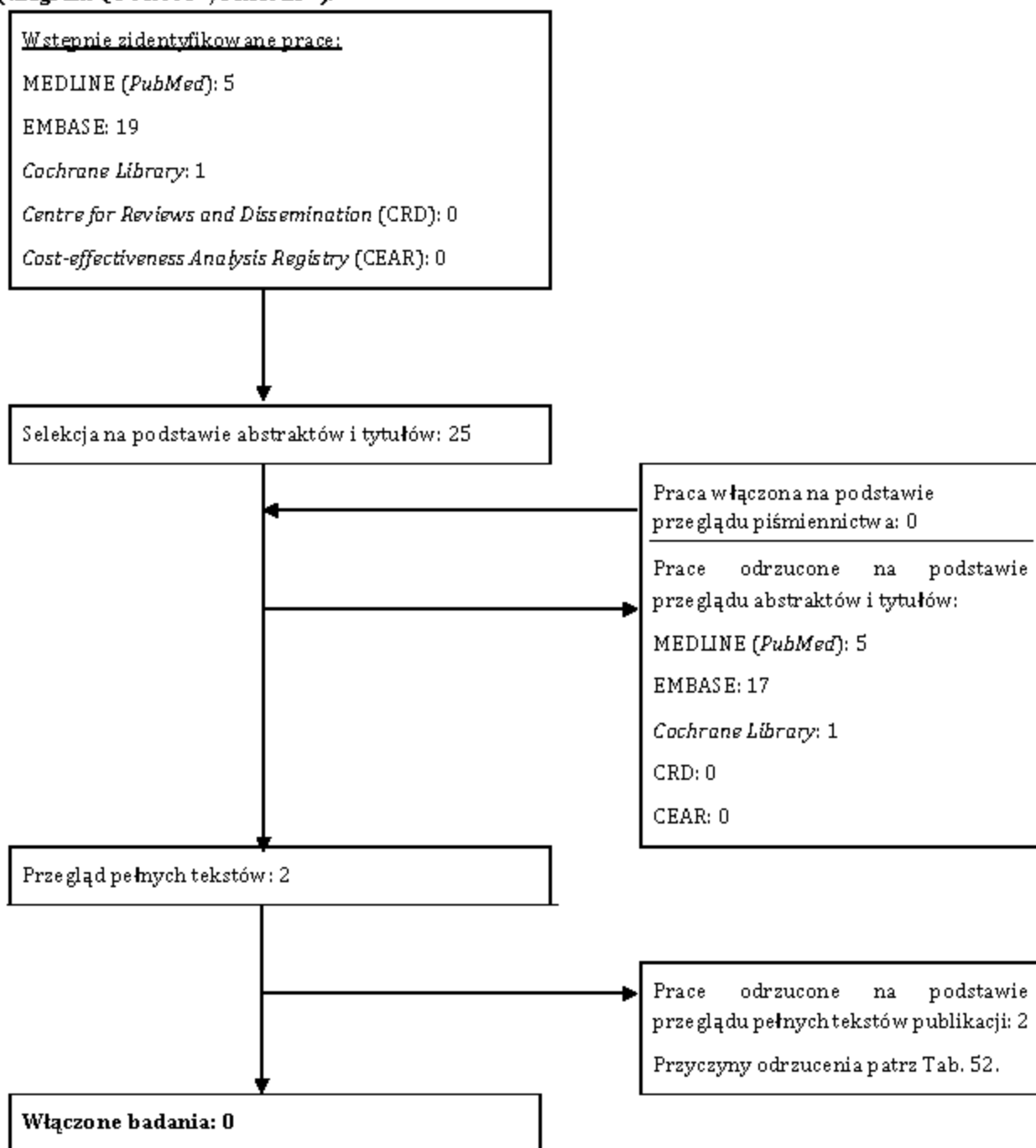
Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 25.03.2019 r. (26.03.2019 r. w przypadku bazy EMBASE) zidentyfikowano 2 prace, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM<sup>54</sup>/PRISMA,<sup>55</sup> przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na poniższym schemacie.

Poszukiwano analiz ekonomicznych lub raportów oceny technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*, HTA) zawierających wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla ewolokumabu. Do oceny włączono publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim, nie zastosowano natomiast ograniczeń czasowych.

**W wyniku przeprowadzonej aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono dodatkowych opublikowanych analiz ekonomicznych dla ewolokumabu stosowanego w III linii leczenia (tj. jako terapia dodana do EZE i statyn) w leczeniu HeFH.**

Spis publikacji wykluczonych z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych przedstawiono w Tab. 52.

Ryc. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla ewolokumabu (diagram QUOROM<sup>54</sup>/PRISMA<sup>55</sup>).



## Spis badań wykluczonych z analizy

**Tab. 52. Analizy ekonomiczne wykluczone z przeglądu systematycznego.**

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Cardoso R, Blumenthal RS, Kopecky S, Lopez-Jimenez F, Martin SS. How Low to Go With Lipid-Lowering Therapies in a Cost-effective and Prudent Manner. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2019 Feb 6. pii: S0025-6196(18)30618-9. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.08.011. [Epub ahead of print]	nie stanowi analizy ekonomicznej kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności
2	Kodera S, Morita H, Kiyosue A, Ando J, Takura T, Komuro I. Cost-Effectiveness of PCSK9 Inhibitor Plus Statin in Patients With Triple-Vessel Coronary Artery Disease in Japan. <i>Circ J.</i> 2018 Sep 25;82(10):2602-2608. doi: 10.1253/circj.CJ-17-1455. Epub 2018 Jul 21.	nie dotyczy EVO jako terapii dodanej do EZE+STA; ponadto nie dotyczy HeFH



## Spis tabel

Tab. 1. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w porównaniu do alirokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 26.03.2019 r.....	9
Tab. 2. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w porównaniu do alirokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 25.03.2019 r.....	10
Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w porównaniu do alirokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 25.03.2019 r.....	12
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w porównaniu do alirokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 25.03.2019 r.....	13
Tab. 5. Badania wtórne wykluczone z przeglądu systematycznego.....	14
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w porównaniu do alirokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 27.03.2019 r. z datą odcięcia 01.07.2018 r. ....	17
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w porównaniu do alirokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 27.03.2019 r. z datą odcięcia 01.07.2018 r. ....	17
Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w porównaniu do alirokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 27.03.2019 r. z datą odcięcia 01.07.2018 r. ....	18
Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w porównaniu do alirokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 26.03.2019 r.....	19
Tab. 10. Badania pierwotne wykluczone z przeglądu systematycznego.....	21
Tab. 11. Zestawienie porównania ewolokumabu (vs placebo) i alirokumabu vs (placebo) na podstawie opracowań wtórnych*.....	25
Tab. 12. Charakterystyka badań ODDYSEY High FH i ODDYSEY ESCAPE.....	30
Tab. 13. Zestawienie wyników dla ewolokumabu vs placebo i alirokumabu vs placebo w populacji chorych z HeFH z LDL-C $\geq$ 160 mg/dl na podstawie badań randomizowanych*.....	32
Tab. 14. Charakterystyka badania Shah 2017.....	33
Tab. 15. Charakterystyka populacji chorych przed rozpoczęciem leczenia alirokumabem lub ewolokumabem w badaniu Shah 2017.....	34
Tab. 16. Zmiany stężeń LDL-C, TC, TG i HDL-C po 24 tyg. badania Shah 2017.....	34
Tab. 17. Zmiany stężenia LDL-C oraz 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego po 24 tyg. badania Shah 2017.....	35

---

Tab. 18 Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C <70 mg/dl wśród chorych leczonych ewolokumabem oraz chorych leczonych alirokumabem w ciągu 24 tyg. badania Shah 2017.....	35
Tab. 19. Występowanie zdarzeń niepożądanych w badaniu Shah 2017 w grupie osób badanych ewolokumabem. ....	36
Tab. 20 Zmiany stężenia LDL-C oraz 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego po 24 tyg. badania Shah 2017 (abstrakt konferencyjny Schlam 2017). ....	36
Tab. 21. Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom LDL-C <70 mg/dl wśród chorych leczonych ewolokumabem oraz chorych leczonych alirokumabem w ciągu 24 tyg. badania Shah 2017 – aktualizacja (abstrakt konferencyjny Min 2017). ....	37
.....	44
.....	44
.....	45
Tab. 25. Cena preparatu Praluent® zgodnie z Obwieszczeniem MZ* i oszacowany koszt rocznej terapii.....	46
Tab. 26. Wyniki zdrowotne przyjęte w analizie ilorazu kosztu i efektu. ....	47
Tab. 27. Wyniki porównania kosztów terapii ewolokumabem i alirokumabem 1 chorego w horyzoncie rocznym – analiza podstawowa.....	47
Tab. 28. Wyniki porównania kosztów terapii ewolokumabem i alirokumabem 1 chorego w horyzoncie rocznym – analiza wrażliwości.....	48
Tab. 29. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji.....	50
Tab. 30. Wyniki dla scenariusza podstawowego (perspektywa NFZ, analiza .....)	52
Tab. 31. Wyniki dla scenariusza minimalnego (perspektywa NFZ, analiza z RSA). ....	53
Tab. 32. Wyniki dla scenariusza maksymalnego (perspektywa NFZ, analiza .....)	54
Tab. 33. Wyniki dla scenariusza podstawowego (perspektywa NFZ, analiza bez RSA).....	55
Tab. 34. Wyniki dla scenariusza minimalnego (perspektywa NFZ, analiza .....)	57
Tab. 35. Wyniki dla scenariusza maksymalnego (perspektywa NFZ, analiza .....)	58
Tab. 36. Podsumowanie wyników analizy ..... (perspektywa NFZ).....	59
Tab. 37. Przyczyny nie włączenia badań LAPLACE-2, GAUSS-2 oraz DESCARTES.....	61
Tab. 38. Charakterystyki chorych uwzględnione w modelu.....	66
Tab. 39. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: EVO+EZE+STA vs EZE+STA - analiza ..... z perspektywy NFZ.....	67
Tab. 40. Wyniki analizy progowej: EVO+EZE+STA vs EZE+STA - analiza ..... z perspektywy NFZ.....	68
Tab. 41. Przerwanie terapii uwzględnione w modelu.....	69
Tab. 42. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: EVO+EZE+STA vs EZE+STA - analiza ..... z perspektywy NFZ.....	70
Tab. 43. Wyniki analizy progowej: EVO+EZE+STA vs EZE+STA - analiza ..... z perspektywy NFZ.....	71
Tab. 44. Odsetki zdarzeń*: EVO+EZE+STA vs EZE+STA.....	72
Tab. 45. Wyniki analizy progowej: EVO+EZE+STA vs EZE+STA - analiza ..... z perspektywy NFZ.....	74

---

Tab. 46. Wyniki analizy progowej: EVO+EZE+STA vs EZE+STA w populacji chorych stosujących LDL-aferezę - analiza ██████████ z perspektywy NFZ.....	74
Tab. 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy MEDLINE ( <i>PubMed</i> ); dane na dzień 25.03.2019 r., z datą odcięcia 01.10.2018 r. ....	75
Tab. 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 26.03.2019 r., z datą odcięcia 01.10.2018 r.....	76
Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 25.03.2019 r., z datą odcięcia 01.10.2018 r.....	77
Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 25.03.2019 r., z datą odcięcia 01.10.2018 r.....	77
Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 25.03.2019 r., z datą odcięcia 01.10.2018 r. ....	78
Tab. 52. Analizy ekonomiczne wykluczone z przeglądu systematycznego. ....	80

---

## Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań wtórnych dotyczących porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ewolokumabu i alirokumabu (diagram QUOROM/PRISMA).....	14
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ewolokumabu (diagram QUOROM/PRISMA).....	21
Ryc. 3. Zestawienie wyników dla scenariusza podstawowego (perspektywa NFZ, analiza [REDACTED]).....	52
Ryc. 4. Różnica kosztów scenariuszy nowego i istniejącego* — wyniki dla scenariusza podstawowego (perspektywa NFZ, analiza [REDACTED]).....	53
Ryc. 5. Zestawienie wyników dla scenariusza podstawowego (perspektywa NFZ, analiza [REDACTED] A).....	56
Ryc. 6. Różnica kosztów scenariuszy nowego i istniejącego* — wyniki dla scenariusza podstawowego (perspektywa NFZ, analiza [REDACTED]).....	56
Ryc. 7. Skumulowana częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych wg badania FOURIER.....	65
Ryc. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla ewolokumabu (diagram QUOROM <sup>54</sup> /PRISMA <sup>55</sup> ).....	79

## Piśmiennictwo

---

<sup>1</sup> 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120000388/O/D20120388.pdf>.

<sup>2</sup> Leczenie Hipercholesterolemii Rodzinnej (ICD-10 E78.01). Załącznik B.101 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-lutego-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2019-r> (stan na 27.03.2019 r.).

<sup>3</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.

<sup>4</sup> Shah P, Glueck CJ, Goldenberg N, Min S, Mahida C, Schlam I, Rothschild M, Huda A, Wang P. Efficacy, safety, Low density lipoprotein cholesterol lowering, and calculated 10-year cardiovascular risk reduction of alirocumab and evolocumab in addition to maximal tolerated cholesterol lowering therapy: a post-commercialization study. *Lipids Health Dis.* 2017 Jan 23;16(1):19.

<sup>5</sup> Min S, Goldenberg N, Glueck C, Wang P. Head to Head Efficacy of Alirocumab 75 and 150 mg vs Evolocumab 140 mg in Real World Patients. *Journal of Investigative Medicine* 2017 65(4): 815.

<sup>6</sup> Min S, Goldenberg N, Glueck C, Wang P. Efficacy of Alirocumab and Evolocumab in Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol to Less Than 70 Mg/Dl in 107 High-Risk Hypercholesterolemic Patients. *Journal of Investigative Medicine* 2017 65(4): 813.

<sup>7</sup> Schlam I, Huda A, Min SH, Mahida C, Shah P, Wang P, Goldenberg N, Glueck C. 10-Year Cardiovascular Risk Reduction, Efficacy and Safety of Alirocumab and Evolocumab, in Addition to Maximal Tolerated Cholesterol Lowering Therapy: Post-Commercialization Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;69(11):1717.

<sup>8</sup> U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health [http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed\\_subsets/sysreviews\\_strategy.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html) [05.03.2013].

<sup>9</sup> Clinical Evidence (BMJ). <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html> [05.03.2013].

<sup>10</sup> Cao YX, Liu HH, Li S, Li JJ. A Meta-Analysis of the Effect of PCSK9-Monoclonal Antibodies on Circulating Lipoprotein (a) Levels. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2019 Feb;19(1):87-97. doi: 10.1007/s40256-018-0303-2.

<sup>11</sup> Banach M, Jankowski P, Józwiak J, Cybulska B. (2016) Wytyczne PTL/KLRwP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016. *Lekarz POZ* 4:251-299.

---

<sup>12</sup> Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, i in. (2016) 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 253:281–344.

<sup>13</sup> Paul S. Jellinger, American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease, *Endocrine Practice* Vol 23 (Suppl 2) kwiecień 2017

<sup>14</sup> Cao YX., Li S., Liu HH., Li JJ., Impact of PCSK9 monoclonal antibodies on circulating hs-CRP levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, *BMJ Open* 2018, 8.

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> Raal F, Stein E, Scott R, Somartne 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.

<sup>17</sup> Baum SJ, Sampietro T, Datta D, Moriarty PM, Knusel B, Schneider, Ransi Somaratne J, Kurtz C, Hohenstein B. Efficacy and Safety of Evolocumab Compared With Continued Lipoprotein Apheresis. *ESC Congress* 365 2017.

<http://congress365.escardio.org/Presentation/162516#.WipdyUriaHs>

<sup>18</sup> ClinicalTrials.gov. Evolocumab Compared to LDL-C Apheresis in Patients Receiving LDL-C Apheresis Prior to Study Enrollment.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02585895?term=evolocumab&recrs=eh&draw=2&rank=5>

<sup>19</sup> EU Clinical Trials Register. A Randomized, Actively Controlled, Open-label, Multicenter Study of Efficacy and Safety of Evolocumab Compared With Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) Apheresis, Followed by Single-Arm Evolocumab Administration in Subjects Receiving LDL-C Apheresis Prior to Study Enrollment. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001343-37/results>

<sup>20</sup> Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Lorenzato C, Pordy R, Stroes E. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016 Oct;30(5):473-483.

<sup>21</sup> Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MA, Duell PB, Hohenstein B, Leeblmann J, Ramlow W, Schettler V, Simha V, Steinhagen-Thiessen E, Thompson PD, Vogt A, von Stritzky B, Du Y, Manvelian G. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia

undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J*. 2016 Dec 21;37(48):3588-3595. doi: 10.1093/eurheartj/ehw388. Epub 2016 Aug 29.

<sup>22</sup> Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. <https://www.mdcalc.com/framingham-coronary-heart-disease-risk-score> [dostęp 20.09.2018 r.]

<sup>23</sup> Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, et al. 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;63(25 Pt B):2889-934.

<sup>24</sup> Schlam I, Huda A, Min SH, Mahida C, Shah P, Wang P, Goldenberg N, Glueck C. 10-Year Cardiovascular Risk Reduction, Efficacy and Safety of Alirocumab and Evolocumab, in Addition to Maximal Tolerated Cholesterol Lowering Therapy: Post-Commercialization Study. *Journal of the American College of Cardiology* 69(11): 1717.

<sup>25</sup> Min S, Goldenberg N, Glueck C, Wang P. Efficacy of Alirocumab and Evolocumab in Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol to Less Than 70 Mg/Dl in 107 High-Risk Hypercholesterolemic Patients. *Journal of Investigative Medicine* 2017 65(4): 813.

<sup>26</sup> Min S, Goldenberg N, Glueck C, Wang P. Head to Head Efficacy of Alirocumab 75 and 150 mg vs Evolocumab 140 mg in Real World Patients. *Journal of Investigative Medicine* 2017 65(4): 815.

<sup>27</sup> Gierlotka M, Zdrojewski T, Wojtyniak B, Poloński L, Stokwizewski J, Gąsior M, Kozierekiewicz A, Kalarus Z, Wierucki Ł, Chlebus K, Zembala M, Wysocki M, Opolski G. Incidence, treatment, in-hospital mortality and one-year outcomes of acute myocardial infarction in Poland in 2009-2012- nationwide AMI-PL database. *Kardiol Pol*. 2015;73(3):142-58. doi: 10.5603/KP.a2014.0213. Epub 2014 Nov 5.

<sup>28</sup> Bartuś S. Kardiologia — lista sukcesów i problemów czekających na rozwiązanie. X Forum Rynków Zdrowia, 23-24 października 2014 r.

<sup>29</sup> Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Mahaffey KW, Moryusef A, Por dy R, Roe MT, Rorick T, Sasiela WJ, Shirodaria C, Szarek M, Tamby JF, Tricoci P, White H, Zeiher A, Steg PG. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J*. 2014 Nov;168(5):682-9. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.028. Epub 2014 Aug 7.

<sup>30</sup> Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Por dy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174. Epub 2018 Nov 7.

<sup>31</sup> Casula M, Olmastroni E, Boccalari MT, Tragni E, Pirillo A, Catapano AL. Cardiovascular Events with Pcsk9 Inhibitors: an Updated Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Pharmacol Res*. 2019 Mar 26. pii: S1043-6618(18)31849-8. doi: 10.1016/j.phrs.2019.03.021. [Epub ahead of print]

---

<sup>32</sup> Grundy SM, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation*. 2018 Nov 10;CIR0000000000000624. doi: 10.1161/CIR.0000000000000624. [Epub ahead of print].

<sup>33</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-lutego-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2019-r> (stan na 27.03.2019 r.).

<sup>34</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty DGL na temat kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych, <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [stan na 28.03.2019 r.].

<sup>35</sup> Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zmianami).

<sup>36</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego. Repatha®. European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/> [stan na 27.09.2017 r.].

<sup>37</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie nr 148/2017. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5187-148-2017-zlc> [stan na 25.09.2018 r.].

<sup>38</sup> Program Polityki Zdrowotnej: Ogólnopolski Program Profilaktyki w Zakresie Miażdżycy Tętnic i Chorób Serca Poprzez Edukację Osób z Podwyższonymi Czynnikiem Ryzyka Sercowo-Naczyniowego (KORDIAN), <http://zdrowie.gov.pl/> (stan na 27.03.2019 r.).

<sup>39</sup> AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.7.2017. Data ukończenia: 4 stycznia 2018 r. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/148/AWA/148\\_AWA\\_OT.4331.7.2017\\_PRALUENT\\_alirokumab\\_E78.01.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/AWA/148_AWA_OT.4331.7.2017_PRALUENT_alirokumab_E78.01.pdf) [dostęp 10.10.2018 r.]

<sup>40</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty DGL na temat kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych, <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [stan na 28.03.2019 r.].

<sup>41</sup>

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm579459.html>

<sup>42</sup> [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/125559s018lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125559s018lbl.pdf) (stan na 25.03.2019 r.)



<sup>43</sup> Technology appraisal guidance [TA394]. Published date: 22.06.2016.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta394>

<sup>44</sup> Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu hipercholesterolemii. Analiza kliniczna, Warszawa, sierpień 2015.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/136/AW/136\\_AW\\_OT\\_4350\\_27\\_Repatha\\_hipercholesterolemia\\_AKL\\_2015.12.18.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/136/AW/136_AW_OT_4350_27_Repatha_hipercholesterolemia_AKL_2015.12.18.pdf)

<sup>45</sup> Hovingh GK, Raal FJ, Dent R, Stefanutti C, Descamps O, Masana L, Lira A, Bridges I, Coll B, Sullivan D. Long-term safety, tolerability, and efficacy of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017 Nov - Dec;11(6):1448-1457.

<sup>46</sup> 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.

<sup>47</sup> 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.

<sup>48</sup> Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-1722.

<sup>49</sup> Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, Toth K, Gouni-Berthold I, Lopez-Miranda J, Schiele F, Mach F, Ott BR, Kanevsky E, Pineda AL, Somaratne R, Wasserman SM, Keech AC, Sever PS, Sabatine MS; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):1962-1971.

<sup>50</sup> Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, Honarpour N, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Scott R, Sever PS, Pedersen TR5. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. *Am Heart J*. 2016 Mar;173:94-101.

<sup>51</sup> Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Jan 24;385(9965):331-40.

<sup>52</sup> Agencja Oceny i Technologii Medycznych. Zeczenie 136/2015.  
<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4188-136-2015-zlc> [stan na 30.09.2018 r.].

<sup>53</sup> Chart Review of Repatha® in Subjects With Hyperlipidaemia.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02770131> (stan na 26.03.2019 r.).

<sup>54</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999;354:1896-900.

<sup>55</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Medicine 2009;6(7):e1000097.