



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leków Repatha (ewolokumab)  
w ramach programu lekowego „Leczenie  
hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.5.2019

Data ukończenia: 25.04.2019

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sanofi-Aventis Sp. z.o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Sanofi-Aventis Sp. z.o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Sanofi-Aventis Sp. z.o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Amgen Sp. z.o.o oraz Sanofi-Aventis Sp. z.o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniami Amgen Sp. z.o.o oraz Sanofi-Aventis Sp. z.o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018, poz. 13 30 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Amgen Sp. z.o.o oraz Sanofi-Aventis Sp. z.o.o.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALI</b>	alirokumab
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BC</b>	analiza podstawowa (ang. <i>base-case analysis</i> )
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>ChSN</b>	choroby sercowo-naczyniowe
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DCLN</b>	<i>Dutch Lipid Clinic Network</i>
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DGN</b>	dolna granica normy
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EVO</b>	ewolokumab
<b>EZE</b>	ezetymib
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GGN</b>	górną granicę normy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HeFH</b>	heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
<b>HoFH</b>	hipercholesterolemia rodzinna
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDL</b>	lipoproteiny niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoproteins</i> )
<b>LDL-C</b>	cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein cholesterol</i> )
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LLT</b>	terapię obniżające stężenie lipidów (ang. <i>lipid-lowering therapy</i> )
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>NYHA</b>	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i> )
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PCSK9</b>	konwertaza proproteinowej subtilizyny/keksyny typu 9 (ang. <i>proproteinconvertase subtilisin kexin 9</i> ).
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLA</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Q2W</b>	Co 2 tygodnie
<b>Q4W</b>	Co 4 tygodnie
<b>QM</b>	Co miesiąc
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm..)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	18
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	19
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>20</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	32
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	33
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	33

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	41
4.3.	Komentarz Agencji .....	44
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>46</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.1.1.	<b>Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....</b>	<b>46</b>
5.1.2.	<b>Dane wejściowe do modelu .....</b>	<b>46</b>
5.2.	<b>Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>48</b>
5.2.1.	<b>Wyniki analizy podstawowej.....</b>	<b>48</b>
5.2.2.	<b>Wyniki analizy progowej .....</b>	<b>48</b>
5.2.3.	<b>Wyniki analiz wrażliwości .....</b>	<b>49</b>
5.3.	<b>Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>49</b>
5.3.1.	<b>Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....</b>	<b>50</b>
5.3.2.	<b>Ocena danych wejściowych do modelu .....</b>	<b>50</b>
5.3.3.	<b>Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....</b>	<b>51</b>
5.3.4.	<b>Obliczenia własne Agencji.....</b>	<b>51</b>
5.4.	<b>Komentarz Agencji.....</b>	<b>51</b>
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>52</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	52
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	52
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	53
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	56
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	57
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	57
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	59
6.4.	Komentarz Agencji .....	59
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>60</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>61</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>62</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>64</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>67</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>70</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>71</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>72</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>74</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 15.02.2019  
PLR.4600.39.17.2018.22.JK

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
    - **Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN: 5909991224370;**
    - **Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909991224363**
  - Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego „*Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)*”
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Repatha, ewolokumab, 140 mg, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909991224363 – [REDACTED] PLN;
  - Repatha, ewolokumab, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN: 5909991224370 – [REDACTED] PLN
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Holandia

---

Wnioskodawca

Amgen Sp. z o.o.  
Villa Metro Business House  
ul. Puławska 145  
02-715 Warszawa

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.02.2019 r., znak PLR.4600.3917.2018.22.JK (data wpływu do AOTMiT 15.02.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN: 5909991224370;**
- **Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909991224363.**

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.03.2019 r., znak OT.4331.5.2019.ET.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.04.2019 r. pismem znak AOTM-04/2018 z dnia 10.04.2019.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Jako załączniki do wniosku refundacyjnego złożone zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Ewolokumab (Repatha) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. [redacted] HealthQuest; Warszawa 2018 r.;
- Analiza kliniczna. Ewolokumab (Repatha) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. [redacted] HealthQuest; Warszawa 2018 r.;
- Analiza ekonomiczna. Ewolokumab (Repatha) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. [redacted] HealthQuest; Warszawa 2018 r.;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Ewolokumab (Repatha) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. [redacted] HealthQuest; Warszawa 2018 r.;
- Analiza racjonalizacyjna. Ewolokumab (Repatha) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. [redacted] HealthQuest; Warszawa 2018 r.;
- Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. Ewolokumab (Repatha) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. [redacted] HealthQuest; Warszawa, kwiecień 2019 r.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909991224363 Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN: 5909991224370
<b>Kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne środki modyfikujące stężenie lipidów. Kod ATC: C10AX13
<b>Substancja czynna</b>	Ewolokumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego „ <i>Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)</i> ”
<b>Dawkowanie</b>	Przed rozpoczęciem stosowania produktu Repatha należy wykluczyć wtórne przyczyny hiperlipidemii lub mieszanej dyslipidemii (np. zespół nerczycowy, niedoczynność tarczycy). Dawkowanie <i>Hipercholesterolemia pierwotna i dyslipidemia mieszana u dorosłych</i> Zalecana dawka produktów Repatha to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne.
<b>Droga podania</b>	Wstrzyknięcie podskórne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Ewolokumab wiąże się wybiórczo z PCSK9. W ten sposób uniemożliwia wiązanie krążącej PCSK9 z receptorem dla lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein receptor, LDLR) na powierzchni hepatocytów, zapobiegając rozkładowi LDLR przy udziale PCSK9. Zwiększenie gęstości występowania receptorów LDL wiąże się ze zmniejszeniem stężenia frakcji LDL cholesterolu w surowicy krwi.

Źródło: ChPL Repatha

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/15/1016/007
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana</u> Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, a bo</li> <li>w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.</li> </ul> <p><u>Postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii</u> Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej.</p> <p><u>Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego</u> Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych) w celu zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny lub bez innych terapii obniżających poziom lipidów lub,</li> <li>samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Brak

Źródło: ChPL Repatha

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Ewolokumab (produkt leczniczy Repatha) był przedmiotem oceny Agencji w 2017.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 166/2015 i 167/2015 z dnia 28 grudnia 2015 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne objęcie refundacją</b> produktów leczniczych Repatha (ewolokumab) 140 mg we wskazaniach: hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL <math>\geq 160</math> mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL <math>\geq 160</math> mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL <math>\geq 160</math> mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada uważa, że finansowanie ze środków publicznych leku, który nie posiada istotnych klinicznych dowodów korzystnego działania, jest przedwczesne. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, w analizach uwzględniono populację docelową, zawężoną w stosunku do wskazań rejestracyjnych ujętych w charakterystyce produktu leczniczego Repatha. Zawężenie populacji argumentowano stworzeniem możliwości dostępu do leczenia chorym z obiektywnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, a eksperci podkreślali również, że przedstawione populacje chorych odniosą najwyższą korzyść z leczenia ewolokumabem.</p> <p>W żadnej z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej nie wskazuje się na inhibitory PCSK-9 (ewolokumab, alirokumab) jako na opcję terapeutyczną leczenia hipercholesterolemii. Jednakże jest to związane z faktem, iż wnioskowana technologia została dopuszczona do obrotu w lipcu 2015 r., co oznacza, że w chwili tworzenia każdego z powyższych wytycznych nie stanowiła ona dostępnej alternatywy terapeutycznej (najnowsze wytyczne pochodzą z 2014 r.).</p> <p>Wyniki w większości wysokiej jakości badań naukowych wskazują, że terapia ewolokumabem w obu dawkach skutkuje istotnie większą redukcją stężenia LDL-C w porównaniu z komparatorami.</p> <p>We wszystkich badaniach, które włączone zostały do analizy skuteczności wnioskowanej technologii, pierwszorzędnym punktem końcowym była redukcja stężenia LDL-C. Wnioskodawca podaje, iż obniżenie stężenia LDL z użyciem statyn i leków innych niż statyny ma udowodniony wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji, rewaskularyzacji wieńcowej lub udaru.</p> <p>Stosowanie ewolokumabu w miejsce zarówno statyn jak i ezetymibu we wszystkich rozważanych populacjach jest droższe i skuteczniejsze. Wartości wszystkich wskaźników ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności.</p> <p>Wyniki obliczeń własnych Agencji, testujących wpływ arbitralnych założeń BIA Wnioskodawcy wskazują na ryzyko dużego niedoszacowania kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego, co jest związane z możliwym znacznym niedoszacowaniem liczebności populacji docelowej.</p> <p>W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych, co ma związek z niedawną rejestracją wnioskowanej technologii przez EMA.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 105/2015 z dnia 30 grudnia 2015 r. Prezesa AOTMiT</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje objęcia refundacją</b> produktów leczniczych Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL <math>\geq 160</math> mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH);</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL <math>\geq 160</math> mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP);</li> <li>• hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL <math>\geq 160</math> mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP).</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Repatha we wnioskowanych wskazaniach. Pomimo wykazania w analizie klinicznej wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad komparatorami, analiza ta charakteryzuje się znacznymi ograniczeniami. Wskazać należy, że badania włączone do przeglądu obejmowały populację szerszą niż określona wnioskiem, zatem niepewne jest wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa w danych grupach pacjentów. Analiza nie zawierała także oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla populacji pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH), która stanowi subpopulację dla wskazania hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL <math>\geq 160</math> mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Ponadto do analizy klinicznej włączono badania, które nie spełniały kryteriów włączenia, co obniża wiarygodność oceny klinicznej (m.in. w badaniach DESCARTES, LAPLACE-2, LAPLACE(TIMI)-1, GAUSS-1, GAUSS-2 kryterium wykluczenia pacjentów było występowanie chorób serca lub zdarzeń sercowo-naczyniowych przy czym dwa wnioskowane wskazania obejmują grupy pacjentów z hipercholesterolemią po zdarzeniach sercowo-naczyniowych). Należy dodać, że przedstawiona ocena kliniczna nie zawierała badań, których celem była ocena klinicznych punktów końcowych dla wnioskowanych populacji. Warto także zwrócić uwagę, że nieznanym jest dokładny profil bezpieczeństwa ewolokumabu w długim okresie, co wynika z długości okresów obserwacji we włączonych do przeglądu badaniach (dla większości było to 12 tyg.).</p> <p>Przedstawiona analiza ekonomiczna wskazała, że stosowanie ewolokumabu jest droższe i skuteczniejsze niż dotychczas stosowane terapie we wszystkich wskazaniach. Należy jednak zwrócić uwagę, że analiza ekonomiczna charakteryzowała się założeniami, które wpływają na obniżenie jej wiarygodności, obejmującymi m.in. ekstrapolację danych poza okres obserwacji przyjęty w badaniach oraz uwzględnienie gotowych kosztów poszczególnych stanów bez uwzględnienia kosztów leków na podstawie aktualnych danych NFZ i MZ.</p> <p>Przyjęte w analizie wpływu na budżet założenia dotyczące populacji mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej liczby pacjentów, która zostałaby poddana leczeniu ewolokumabem po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej. Ponadto założone w analizach tempo wysycania rynku wnioskowanym lekiem wydaje się być zbyt wolne.</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że w odnalezionych rekomendacjach klinicznych nie wskazuje się na stosowanie ewolokumabu jako opcji terapeutycznej leczenia hipercholesterolemii, co prawdopodobnie związane jest z datą dopuszczenia do obrotu ocenianego leku (dopuszczenie do obrotu po dacie publikacji wytycznych).</p>
--	--

Źródło: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4188-136-2015-zlc>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Repatha, ewolokumab, 140 mg, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909991224363 – [redacted] PLN; Repatha, ewolokumab, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN: 5909991224370 – [redacted] PLN
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa
[redacted]	[redacted] • [redacted]

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	„Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p><b>I. Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej z wykorzystaniem substancji czynnej ewolokumab:</b></p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji:</b></p> <p>Łączne spełnienie następujących warunków:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Wiek 18 lat i powyżej,</li> <li>2) Pewna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. &gt; 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network</li> <li>3) Spełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia LDL aferezą, a w przypadku pacjentów już leczonych, spełnianie tych kryteriów w chwili rozpoczęcia leczenia LDL aferezą</li> <li>4) Kryteria kwalifikacji do LDL aferezy: LDL-C &gt; 160 mg/dl (4,1 mmol/dl) pomimo stosowania diety i:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach tj.: atorwastatyna 80mg lub rosuwastatyna 40mg, a następnie atorwastatyną 40-80mg lub rosuwastatyną 20-40mg w skojarzeniu z ezetymibem 10mg; stosowanego łącznie przez 6 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc</li> <li>lub</li> <li>b. intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem 10mg; stosowanego przez łącznie 6 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc</li> </ol> </li> </ol>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie przedstawionymi w punkcie 3.
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie:</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych po podaniu leku;</li> <li>2) Brak skuteczności po 3 miesiącach leczenia, rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o &lt; 30% w stosunku do wartości wyjściowej określonej:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• przed rozpoczęciem procedury LDL aferezy, w przypadku pacjentów, u których była ona stosowana w chwili włączenia do programu lekowego</li> <li>• w momencie włączenia do programu lekowego, w przypadku pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni LDL aferezą</li> </ul> </li> </ol>
<b>Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Hiperlipidemia wtórna,</li> <li>2) Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej,</li> <li>3) Ciężka niewydolność nerek</li> <li>4) Ciężka niewydolność wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha)</li> <li>5) Ciąża,</li> <li>6) Karmienie piersią,</li> <li>7) Nadwrażliwość na ewolokumab lub którąkolwiek z substancji pomocniczych;</li> </ol>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych Repatha (ewolokumab) we wskazaniu węższym niż zarejestrowane (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

Uwagi Agencji do proponowanego programu lekowego przedstawiono w Rozdziale 8.

Kategoria refundacyjna oraz [REDACTED]

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz [REDACTED].

## 3.2. Problem zdrowotny

## Definicja

Hipercholesterolemia (ICD-10 E78.0 - czysta hipercholesterolemia) to zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) w osoczu. Wg wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego za nieprawidłowe u ludzi zdrowych uznaje się stężenie LDL-C  $\geq 3$  mmol/l (115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego  $\geq 5,0$  mmol/l (190 mg/dl).

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

## Klasyfikacja

Można wyróżnić następujące postaci hipercholesterolemii:

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

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

## Epidemiologia

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

## Rokowanie

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

## Leczenie

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

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

Źródło: Szczeklik 2015, IAS 2014, SFEL 2013, PTK/PGR 2012

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Dane NFZ

Poniżej przedstawiono liczebności populacji dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: E78.0 (Czysta hipercholesterolemia) w latach 2012-2018 oszacowane na podstawie danych NFZ otrzymanych pismem z dnia 10.04.2019 r., znak: DGL.4450.96.2019.

**Tabela 6. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące): E78.0 w latach 2012 – 2018 (z podziałem na lata)**

Rok	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Liczba pacjentów	86 845	101 707	121 921	128 507	144 621	152 803	154 289

Źródło: NFZ, dane otrzymane pismem znak: DGL.4450.96.2019 z dnia 10.04.2019 r.

Dane uzyskane od NFZ nie pozwalają na dokładne określenie liczebności populacji wnioskowanej (ze względu na specyficzne ograniczenie liczebności populacji docelowej).

#### Dane ekspertów

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych jednakże do dnia przekazania opinii na Posiedzenie Rady Przejrzystości nie otrzymano odpowiedzi.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej przeprowadzono w dn. 23.04.2019. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

W odnalezionych wytycznych podkreślano, że w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej istotna jest modyfikacja stylu życia wraz ze zmianą diety. Ponadto u chorych z FH należy wprowadzić farmakoterapię statynami w wysokich dawkach. W przypadku braku skuteczności statyn (brak osiągnięcia celu terapeutycznego – wystarczającego obniżenia stężenia LDL-C), należy rozważyć zastosowanie leczenia skojarzonego składającego się ze statyn oraz innych leków hipolipemizujących. Najczęściej zalecanym lekiem dołączanym do statyn jest ezetymib (zamiennie żywice jonowymienne, rzadziej fibraty albo kwas nikotynowy) lub inhibitory PCSK9 (ewolokumab lub alirokumab). Stosowanie inhibitorów PCSK9 z bardzo dużym lub dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i utrzymującym się wysokim stężeniem LDL-C oraz w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych. Inhibitory PCSK9 mogą być również dołączane do leczenia skojarzonego statyny + ezetymib.

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja , rok	Kluczowe wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego		
Polskie wytyczne			
PTL/KLRwP/ PTK 2016 (Polska)	W HeFH należy zastosować intensywne leczenie statynami – atorwastatynę w dawce 80 mg/dobę lub rosuwastatynę 40 mg/dobę. Jeśli docelowe stężenie LDL-C [ $< 100$ mg/dl (2,6 mmol/l) lub $< 70$ mg/dl (1,8 mmol/l)] u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową nie zostanie osiągnięte z zastosowaniem optymalnej, maksymalnie tolerowanej dawki statyn, należy dodać ezetimib. W przypadku nieuzyskania docelowych wartości LDL-C w wyniku terapii dwulekowej można rozważyć dodanie inh bitorów PCSK9 – ewolokumabu lub alirokumabu		
	Rekomendacje	Klasa/ poziom rekomendacji	
	LDL-C jest rekomendowany jako najważniejszy cel leczenia w prewencji choroby niedokrwiennej serca		I/A
	Zaleca się stosowanie statyn w największych rekomendowanych lub tolerowanych dawkach, by osiągnąć cel terapeutyczny.		I/A
	Jeśli cel terapii nie został osiągnięty, należy rozważyć połączenie statyny z ezetym bem.		IIa/B
	Jeśli cel terapii nie został osiągnięty, można rozważyć połączenie statyny z żywicą jonowymienną*.		IIb/C
	U pacjentów z nietolerancją statyn należy rozważyć stosowanie ezetymibu lub żywicy jonowymiennych* albo ich połączeń*.		IIa/C
	<p><b>Inhibitory PCSK9** można rozważyć u pacjentów z bardzo dużym i dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, z utrzymującymi się dużymi stężeniami LDL-C pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn, w połączeniu z ezetymibem, lub u pacjentów z nietolerancją statyn, w tym:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– u pacjentów z FH i chorobą sercowo-naczyniową lub innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, wywiadem rodzinnym wczesnego występowania choroby sercowo-naczyniowej albo dużym stężeniem Lp(a);</li> <li>– u pacjentów z FH bez choroby sercowo-naczyniowej i z co najmniej 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, u których pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn, w połączeniu z ezetym bem, nie osiągnięto docelowych stężeń LDL-C;</li> <li>– u pacjentów po incydencie sercowo-naczyniowym lub z cukrzycą, z powikłaniami i utrzymującym się <u>poziomem</u> LDL-C <math>&gt; 160</math> mg/dl (4,2 mmol/l) pomimo optymalnego leczenia hipolipemizującego.</li> </ul>		IIb/C
	Leczenie statynami można rozważyć jako postępowanie pierwszego rzutu u chorych z grupy dużego ryzyka z hipertriglicerydemią w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.		IIb/B
	Można rozważyć dodanie fenofibratu do terapii statyną u pacjentów z grupy dużego i bardzo dużego ryzyka z utrzymującym się stężeniem TG $> 200$ mg/dl (2,3 mmol/l) pomimo terapii statynami..		IIb/C
* W Polsce niestosowane; ** ewolokumab i alirokumab			
Poziomy wiarygodności danych			
A	Dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz		
B	Dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji		
C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych i rejestrów		
Klasy rekomendacji obowiązujące w wytycznych			
I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna.	Jest zalecane/ Jest wskazane	
II	Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/ skuteczności danej metody		



	leczenia/procedury.	
	Ila	Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność /skuteczność metody leczenia/procedury.
	IIb	Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody leczenia/ procedury.
	III	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest nieprzydatna/ nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa.
PTK 2016 (Polska)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dokument przedstawia stanowisko grupy ekspertów PTK dotyczące stosowania inhibitorów PCSK9 w ciężkiej hipercholesterolemii.</li> <li><b>Wskazania do rozpoczęcia leczenia inhibitorami PCSK9:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>hipercholesterolemia rodzinna u pacjentów, u których mimo intensywnej terapii hipolipemizującej atorwastatyną 40–80 mg/dzień lub rosuwastatyną 20–40 mg/dzień stężenie LDL-C jest równe lub większe niż 160 mg/dl (4,1 mmol/l);</li> <li>nietolerancja statyn z powodu objawów mięśniowych u osób z hipercholesterolemią, jeśli stężenie LDL-C jest równe lub większe niż 160 mg/dl (4,1 mmol/l);</li> <li>rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa na tle miażdżycy (przebyty zawał serca, rewaskularyzacja wieńcowa przezskórna lub kardiochirurgiczna, przebyty udar mózgu, choroby tętnic obwodowych, rewaskularyzacja obwodowa) u pacjentów, u których mimo intensywnej terapii statynami <u>stężenie LDL-C jest równe lub większe niż 160 mg/dl (4,1 mmol/l).</u></li> </ul> </li> </ul>	
IAS 2016 (międzynarodowe)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dokument przedstawia stanowisko grupy ekspertów IAS dotyczące definicji ciężkiej hipercholesterolemii rodzinnej oraz jej wpływ na postępowanie kliniczne.</li> <li>Eksperti proponują 3 wartości graniczne stężenia LDL-C definiujące ciężką hipercholesterolemię rodzinną: LDL-C <math>\geq 10</math> mmol/l (400 mg/dl) lub LDL-C <math>\geq 8,0</math> mmol/l (310 mg/dl) w połączeniu z jednym czynnikiem wysokiego ryzyka lub <math>\geq 5</math> mmol/l (190 mg/dl) w połączeniu z dwoma czynnikami wysokiego ryzyka.</li> <li>W pierwszej linii leczenia eksperci zaproponowali stosowanie statyny w maksymalnej tolerowanej dawce (atorwastatyna lub rosuwastatyna).</li> <li>Docelowy poziom LDL-C określono jako <math>&lt;100</math> mg/dl lub <math>&lt;70</math> mg/dl w przypadku występowania w przeszłości miażdżycowego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub zaawansowanej subklinicznej miażdżycy.</li> <li><b>W przypadku braku osiągnięcia docelowego poziomu LDL-C lub braku 50% redukcji LDL-C można rozważyć stosowanie inhibitorów PCSK9 (biorąc pod uwagę dostępność, profil bezpieczeństwa i koszty, zamiennie można rozważyć żywice wiążące kwasy żółciowe lub niacynę).</b></li> <li>Jeśli docelowy poziom LDL-C został osiągnięty lub osiągnięto 50% redukcję wyjściowego poziomu LDL-C, należy kontynuować terapię.</li> </ul>	
ESC/EAS 2016 (Europa)	Rekomendacje	Klasa/ poziom rekomendacji
	Zaleca się stężenie LDL-C jako główny cel terapeutyczny w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego.	I/A
	Zaleca się, aby pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną leczyć dużą dawką statyny, często w połączeniu z ezetem bem.	I/C
	Podczas leczenia należy rozważyć docelowe stężenie LDL-C $< 2,6$ mmol/l (100 mg/dl) bądź $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) w przypadku występowania CVD. Jeżeli nie można osiągnąć tych celów, należy rozważyć maksymalne zmniejszenie stężenia LDL-C za pomocą odpowiednich kombinacji leków.	IIa/C
	<b>Leczenie przeciwciałami przeciwko PCSK9 należy rozważyć u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną i chorobami sercowo-naczyniowymi lub innymi czynnikami, które narażają ich na bardzo duże ryzyko CAD, takimi jak inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, obciążające wywiady rodzinne, duże stężenie Lp(a) lub nietolerancja statyn</b>	IIa/C
NICE 2017 (Wielka Brytania)	<ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną należy rozpocząć intensywną terapię poprzez modyfikację stylu życia, dietę oraz leczenie farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>statynami w maksymalnej tolerowanej dawce celem uzyskania <math>\geq 50\%</math> redukcji wyjściowego stężenia LDL-C;</li> <li>w przypadku braku oczekiwanych efektów należy rozpocząć leczenie skojarzone statynami w wysokich</li> </ul> </li> </ul>	

	<p>dawkach i ezetymibem;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ u pacjentów z nietolerancją statyn można rozważyć zastosowanie monoterapii: ezetymibem, żywicami wiążącymi kwas żółciowy lub fibratami.</li> <li>• <b>Ewolokumab jest rekomendowany w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, jeśli stężenie LDL-C utrzymuje się na poziomie &gt;5,0 mmol/l (&gt;190 mg/dl) lub &gt;3,5 mmol/l (&gt;135 mg/dl) w przypadku występowania choroby sercowo-naczyniowej pomimo zastosowania maksymalnej tolerowanej terapii obniżającej stężenie lipidów.</b></li> </ul>
AACE 2017 (Stany Zjednoczone)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia statynami stanowi leczenie pierwszego rzutu w obniżaniu LDL-C do poziomu docelowego zdefiniowanego w wytycznych w zależności od kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego.</li> <li>• Statyny mogą być stosowane w skojarzeniu z inhibitorami wchłaniania cholesterolu, żywicami jonowymiennymi czy inhibitorami PCSK-9, jeśli docelowe stężenie lipidów nie zostanie osiągnięte statynami stosowanymi w monoterapii.</li> <li>• Ezetymib może być stosowany w monoterapii w celu obniżenia stężenia LDL-C i apoB, szczególnie u pacjentów nietolerujących statyn i w skojarzeniu ze statynami w celu dalszego obniżenia stężenia LDL-C i ryzyka sercowo-naczyniowego.</li> <li>• <b>Leczenie inhibitorami PCSK9 w skojarzeniu ze statynami powinno się rozważyć w celu obniżenia stężenia LDL-C u chorych z rodzinną hipercholesterolemią.</b></li> </ul>

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych jednakże do dnia przekazania opinii na Posiedzenie Rady Przejrzystości nie otrzymano odpowiedzi.

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

W Polsce w terapii pacjentów z heFH refundacją ze środków publicznych objęte są obecnie następujące leki:

- statyny (atorwastatyna, rosuwastatyna, simwastatyna oraz lowastatyna) m.in. we wskazaniu: hipercholesterolemia oraz zapobieganie CVD,
- fibraty (ciprofibrat, fenofibrat) we wskazaniu: ciężka hipercholesterolemia, w przypadku nietolerancji statyn lub w przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia CVD i niewystarczającej kontroli parametrów lipidowych,
- ezetymib we wskazaniu: hipercholesterolemia ze stężeniem LDL-C powyżej 130 mg/dl, utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej,
- alirokumab w ramach programu lekowego we wskazaniu: heterozygotyczna hipercholesterolemia (> 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network) u pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia LDL-aferezą.

Wymienione powyżej leki dostępne są w sprzedaży aptecznej (tylko alirokumab jest refundowany w ramach programu lekowego). W Polsce ze środków publicznych finansowane są także zabiegi LDL-aferezy, które wykonywane są w ramach lecznictwa szpitalnego (katalog świadczeń odrębnych, świadczenie *Hospitalizacja związana z LDL-aferezą*). Zgodnie z danymi NFZ w 2015 roku wykonanych zostało 285 zabiegów LDL-aferezy u 16 pacjentów.

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyki JGP - Hospitalizacja związana z LDL-aferezą 2015. <https://prog.nfz.gov.pl/app-igp/Grupa.aspx?id=pt-FDNnyuQq%3d>

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>Główny komparator w zaktualizowanych analizach:</b></p> <p>- Alirokumab</p>	<p>„Obecnie produkt leczniczy Praluent jest refundowany w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej i w związku z tym, przychylając się do prośby AOTMiT oraz rozumiejąc zasadność takiego porównania, przedstawiamy poniżej uzupełnienie analiz o porównanie z alirokumabem.”</p> <p>„Jednocześnie należy podkreślić, że zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ 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. Stąd w zakresie wyboru komparatorów pierwotnie przygotowane analizy spełniają minimalne wymagania. W związku z refundacją we wskazanym 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”</p>	<p><b>W niniejszej AWA jako główny komparator przyjęto alirokumab – lek z tej samej grupy inhibitorów PCSK9 do których należy wnioskowana technologia.</b></p> <p>Należy podkreślić, że alirokumab jest obecnie refundowany w programie lekowym, do którego wnioskowane jest dołączenie ewolokumabu.</p> <p>W pierwotnych analizach HTA przedstawionych przez wnioskodawcę, jako podstawowy komparator wskazano kontynuację dotychczasowego leczenia statynami i ezetymibem (najlepsze leczenie wspomagające). Ze względu na włączenie na listę leków refundowanych preparatu Praluent (alirokumab), który obecnie refundowany we wskazanym takim jak wnioskowane dla ewolokumabu, tj. u chorych z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej z LDL-C &gt; 160 mg/dl (4,1 mmol/dl), Agencja wystąpiła do wnioskodawcy o uzupełnienie analiz i przedstawienie porównania z aktualnie refundowanym komparatorem - alirokumabem.</p> <p>Wyniki porównania EVO z dodatkowymi komparatorami, za jakie uznano kontynuację dotychczasowej terapii statynami i ezetymibem oraz zabieg LDL aferezy należy uznać za komparatory dodatkowe, znajdujące się w materiałach wnioskodawcy.</p>
<p><b>Komparatory wybrane w pierwotnych analizach wnioskodawcy:</b></p> <p>- Kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami i ezetymibem (najlepsze leczenie wspomagające)</p> <p>- zabieg LDL aferezy</p>	<p>„Aktualnie w Polsce nie ma skutecznych opcji intensyfikacji leczenia pacjentów z HeFH i otrzymujących statyny w wysokich dawkach w połączeniu z ezetymibem, u których stężenie LDL-C utrzymuje się na wysokim poziomie. Głównym komparatorem dla ewolokumabu w praktyce klinicznej jest więc placebo połączone z kontynuacją dotychczasowego leczenia statynami i ezetymibem (w porównaniu z ewolokumabem w połączeniu z jednoczesną kontynuacją leczenia statynami i ezetymibem).</p> <p>Alternatywę dla ewolokumabu w analizowanym wskazaniu stanowi również LDL-afereza, jednak ze względu na znikomy dostęp do tej terapii (zgodnie z danymi NFZ w 2017 r. LDL-aferezę stosowano u 34 pacjentów) włączono ją do niniejszej analizy jako komparator dodatkowy.</p> <p>Pomimo pozytywnej rekomendacji AOTMiT dla innego inhibitora PCSK9 – alirokumabu (Praluent®), ze względu na brak decyzji refundacyjnej i umieszczenia leku w wykazie leków refundowanych, a tym samym istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów, lek nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej w Polsce – oceniana interwencja nie będzie go zastępować. W związku z powyższym, alirokumab nie stanowi komparatora dla ewolokumabu.”</p>	<p>Wyniki porównania EVO z dodatkowymi komparatorami, za jakie uznano kontynuację dotychczasowej terapii statynami i ezetymibem oraz zabieg LDL aferezy należy uznać za komparatory dodatkowe, znajdujące się w materiałach wnioskodawcy.</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli pacjenci (wiek 18 lat i powyżej) z pewną diagnozą HeFH (tj. &gt; 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetym bem stężenie LDL-C &gt;160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy.</p> <p>Kwalifikacja do zabiegów LDL-aferezy: LDL-C &gt; 160 mg/dl (4,1 mmol/l) pomimo stosowania diety i:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach tj.: atorwastatyna 80mg lub rosuwastatyna 40mg, a następnie atorwastatyną 40-80mg lub rosuwastatyną 20-40mg w skojarzeniu z ezetymibem 10mg; stosowanego łącznie przez 6 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetym bem 10mg; stosowanego przez łącznie 6 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc,</li> </ul> <p>lub spełnienie w/w kryteriów w chwili rozpoczęcia leczenia LDL-aferezą (dotyczy pacjentów już leczonych).</p>	-	-
<b>Interwencja</b>	<p>Ewolokumab (Repatha, Amgen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>140 mg co 2 tyg.</li> <li>420 mg co miesiąc</li> </ul> <p>jako leczenie dodane do terapii skojarzonej z wykorzystaniem statyn i ezetym bu</p>	-	-
<b>Komparatory</b>	<p>W pierwotnej wersji analizy klinicznej wnioskodawca wybrał następujące komparatory:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>placebo (dołączone do dotychczasowej terapii statynami i ezetymibem)</li> <li>LDL-afereza (komparator dodatkowy).</li> </ul> <p>W piśmie odpowiadającym na przedstawione przez AOTMiT niezgodności w analizach HTA, wnioskodawca przedstawił dane dla kolejnego komparatora – leku Praluent (alirokumab).</p>	-	Ze względu na fakt, że Praluent (alirokumab) jest refundowany (od 1 listopada 2018 r.) w ramach programu lekowego, o refundację w ramach wnioskuje wnioskodawca, zdaniem Agencji poprawnym komparatorem jest właśnie Praluent.

<p><b>Punkty końcowe</b></p>	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych</li> <li>odsetek pacjentów osiągających stężenie LDL-C &lt;70 mg/dl lub &lt;100 mg/dl</li> <li>zmiana poziomu innych parametrów lipidowych (TC, HDL-C, nie-HDL-C, TC/HDL-C, VLDL-C, ApoB, ApoA1, ApoB/ApoA1, TG, Lp(a), wolny PCSK9, hsCRP) względem wartości początkowych</li> <li>uniknięcie LDL-aferezy</li> </ul> <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane ogółem</li> <li>zgony</li> <li>ciężkie zdarzenia niepożądane</li> <li>zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia</li> <li>zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia</li> <li>obecność przeciwciał</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>inne zdarzenia niepożądane</li> </ul>	<p>–</p>	<p>Wszystkie punkty końcowe to surogaty, brak punktów twardych.</p>
<p><b>Typ badań</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania randomizowane z grupą kontrolną</li> <li>badania wtórne</li> <li>badania oceniające efektywność praktyczną</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mniej niż 20 pacjentów w badaniu przyjmujących ewolokumab lub w ramieniu komparatora a w przypadku badań oceniających efektywność praktyczną ewolokumabu mniej niż 20 pacjentów z HeFH leczonych EVO (lub nieznaną ich ilość),</li> <li>poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,</li> <li>badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),</li> <li>badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,</li> <li>badania porównujące różne dawki tego samego leku,</li> <li>badania przeprowadzone w subpopulacjach chorych (m.in. chorzy starsi),</li> <li>doniesienia opublikowane w językach innych niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.</li> </ul>	<p>–</p>

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeszukał następujące systemy bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 26.03.2019 r.,
- EMBASE (EMBASE.com) z datą odcięcia 25.03.2019 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 25.03.2019 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 25.03.2019 r.

Dodatkowo wnioskodawca przeszukał bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w Międzynarodowej Sieci Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*, INAHTA), w tym:

- brytyjskiej agencji oceny technologii medycznych (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE),
- szwedzkiej agencji oceny technologii medycznych (szw. *Statens beredning för medicinsk utvärdering*, SBU),
- kanadyjskiej agencji oceny technologii medycznych (ang. *Canadian Expert Drug Advisory Committee*, CADTH),
- Szkockiego Konsorcjum Lekowego (ang. *Scottish Medicines Consortium*, SMC),
- walijskiej agencji oceny technologii medycznych (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- strony internetowej producenta leku: <http://www.janssen.com/clinical-trials>,
- rejestrów badań klinicznych ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu); w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

Ponadto, wnioskodawca konsultował się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Nie odnaleziono dodatkowych badań.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

**W opinii Agencji podstawowym komparatorem dla EVO jest ALI, dlatego w poniższym opracowaniu odniesiono się jedynie do przedstawionych przez wnioskodawcę wyników dotyczących porównania właśnie tych dwóch interwencji.** Wyniki dotyczące porównania z BSC i LDL-aferezą można odnaleźć w analizach wnioskodawcy.

W pierwotnej wersji analizy klinicznej wnioskodawca uwzględnił 2 komparatory: BSC (kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami i ezetymibem) oraz LDL-aferezę. Wnioskodawca odrzucił Praluent (alirokumab) jako komparator ze względu na złożenie wniosku refundacyjnego przed wejściem produktu Praluent na listę refundacyjną obowiązującą od 01.11.2018 r. Agencja zwraca uwagę, że w wyniku objęcia refundacją alirokumabu, wnioskodawca dokonał aktualizacji zapisów projektu programu lekowego dołączonych do wniosku refundacyjnego dla leku Repatha, ujednolicając je z zapisami obecnie obowiązującego programu lekowego dedykowanego produktowi Praluent. Wnioskodawca dokonał jednocześnie modyfikacji w zakresie analiz HTA, w których pominął aktualizację wyboru komparatora i w dalszym ciągu nie uwzględniał alirokumabu (produkt Praluent) jako komparatora. W odpowiedzi na wezwanie Prezesa AOTMiT w związku z niespełnieniem wymagań minimalnych odnośnie braku porównania z refundowanym komparatorem, firma Amgen przekazała uzupełnienie analiz HTA przedstawiające porównanie wnioskowanej technologii z lekiem Praluent.

#### **Badania pierwotne – efektywność eksperymentalna**

W wyniku przeprowadzonej strategii wyszukiwania w uzupełnionej analizie klinicznej, nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo EVO z ALI.

W ramach złożonej analizy klinicznej włączono i analizowano następujące randomizowane badania kliniczne dla ewolokumabu:

- RUTHERFORD-1 (badanie II fazy, dotyczy jedynie dawki 420 mg Q4W)
- 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).

W celu wykonania porównania pośredniego metodą Buchera za pomocą wspólnego komparatora jakim jest placebo, w analizie przedstawiono również badanie RCT dla alirokumabu u pacjentów z HeFH:

- ODYSSEY High FH - badanie III fazy dla porównania ALI 150 mg Q2W z placebo (maksymalnie tolerowane dawki statyn z lub bez innymi terapiami obniżającymi poziom cholesterolu we krwi).

Ostatecznie, wnioskodawca nie przedstawił wyników porównania pośredniego argumentując to heterogenicznością badań. Ocenę skuteczności ewolokumabu i alirokumabu przedstawiono w oparciu o zestawienie wyników badań RUTHERFORD-2 oraz ODYSSEY High FH.

Wnioskodawca nie odnalazł badań dedykowanych EVO populacji chorych zgodnych z kryteriami włączenia do programu lekowego, w związku z czym wykorzystał swoje nieopublikowane wewnętrzne dane dotyczące subpopulacji chorych z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL  $\geq$  160 mg/dl z badań RUTHERFORD-2.

#### **Komentarz AOTMiT:**

**Wnioskodawca w niejasny sposób określił kryteria włączenia do przeglądu. W analizie klinicznej używane są sformułowania o „braku badań formalnie włączonych do analizy”,** na podstawie których wnioskodawca przeprowadza próbę porównania ewolokumabu i alirokumabu. Mimo niejasności w opisie wnioskodawcy, Agencja zdecydowała się przedstawić charakterystykę badań, na podstawie których wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników skuteczności EVO vs ALI.

#### **Badania włączone do zestawienia wyników porównującego EVO vs ALI**

##### **➤ EVO vs Placebo**

Badania RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w leczeniu chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, były badaniami randomizowanymi i zostały przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Miały one charakter wieloośrodkowy i międzynarodowy. Okres obserwacji wynosił 12 tygodni.

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii oceniano u chorych po nieskuteczności statyn i innych leków obniżających stężenie cholesterolu we krwi stosowanych co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania.

Chorych podzielono w zależności od stosowania ezetymibu i randomizowano warstwowo do grupy STA + EVO +/- EZE lub STA + PLA +/-EZE. Większość chorych (90%) w badaniu RUTHERFORD-1 przyjmowała przez cały okres trwania badań dawki statyn o wysokiej intensywności działania, często w połączeniu z ezetymibem (64% chorych) lub innych leków obniżających stężenie cholesterolu we krwi. W przypadku badania RUTHERFORD-2 87% pacjentów przyjmowało statyny o wysokiej intensywności działania, a 62% chorych stosowało też ezetymib.

Średni wiek chorych wynosił 50 lat w - badaniu RUTHERFORD 1 i 51 lata w badaniu RUTHERFORD-2. Mężczyźni stanowili 53% populacji w badaniu RUTHERFORD-1 i 58% populacji w badaniu RUTHERFORD-2. W badaniach RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 ok. 90% populacji stanowili przedstawiciele rasy białej. Początkowa wartość stężenia LDL-C u chorych włączonych do obu badań wynosiła średnio 4,0 mmol/l. 21% pacjentów w badaniu RUTHERFORD-1 i 31% w badaniu RUTHERFORD-2 miało chorobę niedokrwienną serca.

Do zestawienia włączono badanie RUTHERFORD-2.

##### **➤ ALI vs Placebo**

Badanie ODYSSEY High FH, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo alirokumabu w leczeniu chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, jest badaniem randomizowanym i zostało

przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Ma charakter wieloośrodkowy i międzynarodowy. Okres obserwacji w celu oceny skuteczności wynosił 78 tygodni w badaniu.

Do badania ODYSSEY 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).

Szczegółową charakterystykę badania ODYSSEY High FH przedstawiono w analizie wnioskodawcy.

### **Badania wtórne**

Z odnalezionych przez wnioskodawcę 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). Wnioskodawca zaznaczył, że żadne z odnalezionych badań nie spełnia kryteriów włączenia do raportu ze względu na zbyt szeroką populację pacjentów, jednak przedstawił wyniki dla niektórych z nich.

Agencja zdecydowała się przedstawić wyniki dla badania Toth 2017, w którym przeprowadzono pośrednie porównanie EVO vs ALI.

**Toth 2017** - jest to przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa badań RCT dla EVO vs LLT (ALI, EZE), u chorych z hipercholesterolemią z niewystarczająco kontrolowanym stężeniem lipidów pomimo leczenia STA (w dawkach umiarkowanych do wysokich). Do przeglądu włączono 69 badań, do których rekrutowano pacjentów wymagających dalszej redukcji LDL-C pomimo leczenia STA (w dawkach umiarkowanych do wysokich), których 15 z analizowanych badań zostało włączonych do metaanalizy sieciowej ze względu na zastosowanie ewolokumabu, alirokumabu, ezetymibu i placebo w ramionach leczenia.

### **Dodatkowe publikacje**

Ponadto, jako dodatkowe dane wnioskodawca przedstawił badania Shah 2017, FOURIER oraz badania OSLER.

Badanie obserwacyjne Shah 2017 dotyczyło skuteczności praktycznej ALI oraz ewolokumabu (EVO), było prowadzone w populacji 72 pacjentów z heFH i/lub CVD. Diagnozę heFH u pacjentów potwierdzano w oparciu o kryteria The Dutch Lipid Clinics Network lub Simon Broome Register, zaś CVD zdefiniowano jako: choroby tętnic szyjnych, udar mózgu lub epizod niedokrwienny w wywiadzie, choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca oraz choroba naczyń obwodowych. Oceniane interwencje stosowano jako leczenie dodane do aktualnie stosowanej terapii LLT, przy czym pacjenci nie stosowali zabiegów LDL-aferezy.

Badanie FOURIER było międzynarodowym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniem klinicznym z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, którego głównym celem było zbadanie wpływu stosowania ewolokumabu na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki badań OSLER. Badania OSLER były międzynarodowymi, wieloośrodkowymi, kontrolowanymi, otwartymi badaniami klinicznymi z randomizacją obejmującymi chorych, którzy ukończyli 5 badań II fazy (OSLER-1: MENDEL-1, LAPLACE(TIMI)-1, GAUSS-1, RUTHERFORD-1, YUKAWA-1) oraz 7 badań III fazy (OSLER-2: MENDEL-2, LAPLACE-2, GAUSS-2, RUTHERFORD-2, DESCARTES, THOMAS-1, THOMAS-2). Badania OSLER-1 i OSLER-2 były sponsorowane przez firmę Amgen.

#### **4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

W tabelach poniżej przedstawiono badania RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 oraz ODYSSEY HIGH FH, na podstawie których zestawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa EVO oraz ALI.



**Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań**

Bada-nie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Porównywan e interwencje (N)
<b>ewolokumab</b>							
<b>RUTHERFORD-1</b>	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy II z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	24 ośrodki w Ameryce Płn., Europie Zach., Hong Kongu, Singapurze i RPA	168 (mITT 167)	12 tygodni	chorzy z heterozygotyczną hipercholesterole mią rodzinną zdiagnozowaną według kryteriów Simon Broome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• STA +/-EZE + EVO 350 mg Q4W</li> <li>• STA +/-EZE + EVO 420 mg Q4W</li> <li>• STA +/-EZE + PLA Q4W</li> </ul>
<b>RUTHERFORD-2</b>	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	39 ośrodków w 14 krajach	331 (mITT 329)	12 tygodni	chorzy z heterozygotyczną hipercholesterole mią rodzinną zdiagnozowaną według kryteriów Simon Broome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• STA +/-EZE + EVO 140 mg Q2W</li> <li>• STA +/-EZE + PLA Q2W</li> <li>• STA +/-EZE + EVO 420 mg QM</li> <li>• STA +/-EZE + PLA QM</li> </ul>
<b>alirokumab</b>							
<b>ODYSSEY High FH</b>	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	33 ośrodki w Kanadzie, Ameryce Płn., Holandii, Rosji i Południowe j Afryce	107	78 tyg.*	chorzy z heterozygotyczną hipercholesterole mią rodzinną, z LDL-C ≥ 60mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALI 150 mg Q2W (n=72)</li> <li>• PLA (n=35)</li> </ul>

\* ocena skuteczności: 78 tygodni, ocena bezpieczeństwa: dodatkowe 70 dni (10 tygodni) od ostatniej dawki

**EVO** – ewolokumab; **EZE** – ezetymib; **STA** – statyna; **PLA** – placebo; **Q2W** – co 2 tygodnie; **Q4W** – co 4 tygodnie; **QM** – co miesiąc.

**Tabela 11. Kryteria włączenia i wyłączenia do badania RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 (EVO) oraz ODYSSEY High FH (ALI)**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>ewolokumab</b>		
<b>RUTHERFORD-1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek: 18-75 lat</li> <li>• hipercholesterolemia zdiagnozowana zgodnie z kryteriami Simon-Broome</li> <li>• LDL-C ≥100 mg/dl (2,6 mmol/l) i triglicerydy ≤400 mg/dl pomimo przyjmowania statyn w stabilnej dawce i innego leku obniżającego stężenie lipidów (ezetymib, leki wiążące kwasy żółciowe, stanole lub zatwierdzona i wprowadzona do obrotu niacyna) przez minimum 4 tygodnie przed włączeniem do badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej</li> <li>• afereza LDL-C lub plazmafereza w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją</li> <li>• niewydolność serca klasy III lub IV zgodnie ze skalą NYHA lub frakcja wyrzutowa lewej komory &lt;30%</li> <li>• jakiegokolwiek ostre lub niestabilne zdarzenie sercowe z planowaną interwencją w ciągu 3 miesięcy od randomizacji</li> <li>• cukrzyca typu 1 lub nowo zdiagnozowana lub nieodpowiednio kontrolowana cukrzyca typu 2 (hemoglobina A1c &gt;8,5%)</li> <li>• ciśnienie skurczowe &gt;160 mm Hg lub rozkurczowe &gt;100 mmHg</li> <li>• poziom hormonu tyreotropowego &lt;1× DGN lub &gt;1,5× GGN</li> <li>• współczynnik przesączania kłębuszkowego &lt;30</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		mL/min/1,73 m <sup>2</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>trwała aktywność aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransterazy alaninowej &gt; 2× GGN lub kinazy kreatynowej &gt;3× GGN</li> </ul>
<b>RUTHERFORD -2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek: 18-80 lat</li> <li>diagnoza kliniczna heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, zgodnie z kryteriami Simon-Broome</li> <li>przyjmowanie stabilnej dawki statyn opcjonalnie w połączeniu z innymi lekami modyfikującymi stężenie lipidów we krwi (tj. ezetymibem, żywicami, stanolami lub niacyną, z wyłączeniem fibratów) przez co najmniej 4 tygodnie przed datą włączenia do badania</li> <li>LDL-C na czczo ≥2,6 mmol/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdiagnozowana klinicznie lub genetycznie homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej</li> <li>afereza LDL-C lub plazmafereza w ciągu ostatnich 4 miesięcy</li> <li>niewydolność serca klasy III lub IV zgodnie ze skalą NYHA lub frakcja wyrzutowa lewej komory &lt;30%</li> <li>jakiegokolwiek ostre lub niestabilne zdarzenie sercowe w ciągu 3 miesięcy od randomizacji,</li> <li>planowana operacja kardiologiczna</li> <li>leczenie fibratami w ciągu 6 tygodni przed datą włączenia do badania</li> <li>cukrzyca typu 1 lub nowo zdiagnozowana lub nieodpowiednio kontrolowana cukrzyca typu 2 (hemoglobina A1c &gt;8,5%)</li> <li>niekontrolowane nadciśnienie zdefiniowane jako ciśnienie skurczowe &gt;160 mm Hg lub rozkurczowe &gt;100 mmHg;</li> <li>poziom hormonu tyreotropowego &lt;1× dolnego limitu normy lub &gt;1,5× górnej granicy normy</li> <li>średnie do ciężkich zaburzenie czynności nerek – współczynnik przesączania kłębuszkowego &lt;30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>czynna choroba wątroby – aktywność aminotransferazy asparaginianowej j lub aminotransterazy alaninowej &gt; 2× górnej granicy normy</li> <li>aktywność kinazy kreatynowej &gt;3× górnej granicy normy</li> <li>wcześniejszy udział w badaniu z inhibitorami PCSK9</li> </ul>
<i>alirokumab</i>		
<b>ODYSSEY HIGH FH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Potwierdzona heFH (genotypowanie lub w oparciu o kryteria The Dutch Lipid Clinic Network lub Simon Broome Register)</li> <li>Stężenie LDL-C ≥160 mg/dl na etapie skringingu (choroba niekontrolowana)</li> <li>Leczenie maksymalną tolerowaną dawką statyn (tj. rosuwastatyna w dawce 20 lub 40 mg/dziennie; atorwastatyna w dawce 40 lub 80 mg/dziennie, simwastatyna w dawce 80 mg/dziennie) - pacjenci, którzy nie mogą stosować zarejestrowanych dawek maksymalnych powinni być leczeni statynami w dawce maksymalnej indywidualnie ustalonej przez lekarza prowadzącego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie nieustabilizowaną dawką leków obniżających poziom lipidów (w tym statynami) przez min. 4 tygodnie i/lub fenofibratem przez min. 6 tygodni przed wizytą skringingową lub w okresie od skringingu do randomizacji</li> <li>Leczenie statyną inną niż simwastatyna, atorwastatyna, rosuwastatyna</li> <li>Przyjmowanie leków w dawkach wyższych niż:           <ul style="list-style-type: none"> <li>atorwastatyna – 80 mg/dzień,</li> <li>rosuwastatyna – 40 mg/dzień,</li> <li>simwastatyna – 40 mg/dzień (za wyjątkiem pacjentów leczonych dawką 80 mg/dzień przez ponad rok)</li> </ul> </li> <li>Leczenie fibratami innymi niż fenofibrat, w okresie 6 tyg. etapu skringinowego</li> <li>Poziom trójglicerydów na czczo &gt;400 mg/dl (&gt;4,52 mmol/l) na etapie skringingu</li> <li>Homozygotyczna forma FH w wywiadzie</li> </ul>

**DGN** – dolna granica normy; **GGN** – górna granica normy; **NYHA** – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *New York Heart Association*); **PCSK9** - konwertaza proproteinowej subtilizyny/keksyny typu 9 (ang. proproteinconvertase subtilisin kexin 9).

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full analysis set*), tj. w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

**Tabela 12. Charakterystyka wyjściowa (wszyscy randomizowani pacjenci)**

	ODYSSEY HIGH FH		RUTHERFORD-2			
	Alirokumab 150 mg Q2W	Placebo Q2W	Ewolokumab 140 mg Q2W	Placebo Q2W	Ewolokumab 420 mg QM	Placebo QM
	(n = 72)	(n = 35)	(n=110)	(n=54)	(n=110)	(n=55)
Charakterystyka wyjściowa (baseline) populacji						
Wiek, średnia ± SD, lata	49,8 ±14,2	52,1 ±11,2	52,6 ±12,3	51,1 ±14,2	51,9 ±12,0	46,8 ±12,1
Mężczyźni, n (%)	48,6 (35%)	62,9 (22%)	66 (60,0%)	29 (53,7%)	64 (58,2%)	31 (56,4%)
Choroba niedokrwienna serca, n (%)	31 (43,1%)	22 (62,9%)	38 (34,5%)	16 (29,6%)	39 (35,4%)	10 (18,2%)
Wyjściowe (baseline) parametry lipidowe						
LDL-C, mg/dl, średnia ± SD	196,3 ± 57,9 (n = 71)	201,0 ± 43,4	162,41 ± 50,27 <sup>δ,*</sup>	150,81 ± 34,8 <sup>δ,*</sup>	154,68 ± 42,54 <sup>δ,*</sup>	150,81 ± 42,54 <sup>δ,*</sup>
HDL-C, mg/dl, średnia ± SD	49,6 ± 14,0	44,9 ± 11,3	50,27 ± 15,47 <sup>*</sup>	54,14 ± 15,47 <sup>*</sup>	50,27 ± 15,47 <sup>*</sup>	50,27 ± 11,60 <sup>*</sup>
ApoB, g/l, średnia ± SD	1,38 ± 0,32 (n = 71)	1,47 ± 0,28 (n = 34)	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,2
Triglicerydy, mg/dl, mediana (IQR)‡	131,5 (87,5-160,5)	122,0 (95,0-193,0)	115,14 (88,6-159,4)*	97,43 (70,9-141,7)*	115,14 (88,6-159,4)*	106,28 (79,7-150,6)*

δ - wyznaczone metodą złożoną – ustalone z wzoru Friedewalda lub z użyciem ultrawirowania, jeśli obliczony poziom LDL-C był ≤1,0 mmol/l albo stężenie triglicerydów było ≥4,5 mmol/l;

‡ - przedstawione jako mediana (rozstęp kwartylny).

\* wartości w publikacji podane w innej jednostce (mmol/l); przeliczone za pomocą kalkulatora KCHR [http://hipercholesterolemia.com.pl/Baza\\_wiedzy.5](http://hipercholesterolemia.com.pl/Baza_wiedzy.5)

Q2W – co 2 tygodnie, QM – co miesiąc.

#### Zgodność populacji w badaniach RUTHERFORD-2 oraz ODYSSEY High FH z kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

Zarówno do badań RUTHERFORD-2 jak i ODYSSEY High FH włączano pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Początkowa wartość stężenia LDL-C u chorych włączonych do badań wynosiła średnio 196,3 mg/dl (u pacjentów leczonych ALI w badaniu ODYSSEY High FH) i 162,41 mg/dl (u pacjentów leczonych EVO w badaniu RUTHERFORD-2). Wszyscy pacjenci w powyższych badaniach stosowali uprzednio statyny, natomiast ezetymib stosowało 19% w ramieniu ALI oraz 61% w ramieniu EVO.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *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). Wnioskodawca przedstawił jedynie 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).*
- *Z powodu braku badań w dedykowanej populacji refundacyjnej do analizy włączono badania w określonym wskazaniu (diagnoza HeFH u większości chorych w badaniu) bez ograniczeń*

• dodatkowych, tj. bez ograniczania się do wyjściowych poziomów LDL-C lub do terapii dodanej do interwencji/komparatora albo konkretnej terapii początkowej (chorzy leczeni wcześniej terapią obniżającą stężenie lipidów).

- Wyniki dla subpopulacji odpowiadającej chorym z utrzymującym się poziomem LDL-C >160 mg/dl przedstawiono na podstawie danych nieopublikowanych dostarczonych przez Wnioskodawcę przedstawionych we wcześniejszym zleceniu (Zlecenie 136/2015) i zweryfikowanym przez AOTM (dotyczy zmiany poziomu LDL-C względem wartości początkowych po 12 tygodniach obserwacji w badaniu RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2).
- Ponadto poziom stężenia LDL-C w badaniach RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 badano trzema różnymi metodami: obliczeniową (z formuły Friedewalda), metodą złożoną/refleksyjną (poziom LDL-C był obliczony albo uzyskany metodą ultrawierowania, jeśli obliczone stężenie LDL-C wynosiło <40 mg/dl lub poziom triglicerydów wynosił >400 mg/dl) lub przy pomocy ultrawierowania. Oznaczanie LDL-C poprzez ultrawierowanie surowicy jest metodą najdokładniejszą, ale bardzo rzadko stosowaną w praktyce klinicznej, dlatego preferowana jest analiza danych z zakresu zmiany poziomu LDL-C uzyskanego przy pomocy metody obliczeniowej. W przypadku braku takiej możliwości porównywano ze sobą wyniki uzyskane różnymi metodami. Wyniki uzyskane metodą obliczeniową, ultrawierowania i złożoną są do siebie zbliżone.
- W badaniach nie oceniano twardych punktów końcowych.
- Badania pierwotne włączone do analizy prowadzone są w krótkich horyzontach czasowych. Należy jednak podkreślić, że dodatkowe dowody naukowe wskazują, że efekt stosowania ewolokumabu jest stabilny w dłuższym horyzoncie czasowym.
- W analizie skuteczności i bezpieczeństwa, w przypadku, gdy badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką ( $I^2$  w zakresie 50-90%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. random effect model). W przypadku  $I^2 > 90\%$  wyniki analizowano w podgrupach (nie metaanalizowano).

#### Ograniczenia wnioskodawcy dotyczące zestawienia wyników z badań: RUTHERFORD-2 i ODYSSEY High FH:

- 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 ODYSSEY High FH.
- Wyniki z badania RUTHERFORD-2 dostępne są w subpopulacjach w zależności od terapii dodanej, tj. statyny lub statyny+ezetymib, podczas gdy w badaniu ODYSSEY High FH brak takiego rozbicia.
- Jedynie 24% chorych w badaniu dotyczącym alirokumabu (ODYSSEY 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 ODYSSEY High FH i [REDACTED].
- Różna długość trwania fazy zaślepionej w badaniach – 12 tyg. w badaniu RUTHERFORD-2, 78 tyg. w badaniu ODYSSEY High FH.

#### **Ograniczenia dotyczące badania ODYSSEY HIGH FH z analizy wnioskodawcy produktu Praluent:**

- Dane odnoszące się do populacji pacjentów z heFH i wysokim stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl pochodzą z jednego badania RCT (ODYSSEY HIGH), prowadzonego na stosunkowo niewielkiej liczbie próbie (107 pacjentów) oraz analiz warstwowych przeprowadzonych w ramach 3 innych prac rekrutujących szerszą populację chorych, co ogranicza wiarygodność uzyskanych oszacowań dotyczących skuteczności interwencji badanej oraz wyników przeprowadzonej kumulacji ilościowej.
- W badaniu ODYSSEY HIGH FH w 3 ośrodkach raportowano nieprzestrzeganie zasad GCP. Nieprawidłowości związane były z brakiem kontroli nad wydawaniem leku, co skutkowało tym,

iż prawdopodobnie u kilku pacjentów przydzielonych losowo do leczenia ALI, lek nigdy nie został podany.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Ze względu na wnioskowane włączenie produktów Repatha do programu lekowego, w którym obecnie finansowany jest produkt Praluent (alirokumab), porównanie skuteczności tych terapii ma istotne znaczenia dla **oceny zasadności objęcia refundacją wnioskowanej technologii.**

- **Wnioskodawca w niejasny sposób określił kryteria włączenia do przeglądu. W analizie klinicznej używane są sformułowania o „braku badań formalnie włączonych do analizy”,** na podstawie których wnioskodawca przeprowadza próbę porównania ewolokumabu i alirokumabu. Mimo niejasności w opisie wnioskodawcy, Agencja zdecydowała się przedstawić charakterystykę badań, na podstawie których wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników skuteczności EVO vs ALI.
- **Nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ewolokumabu z alirokumabem** w populacji odpowiadającej kryteriom włączenia do programu lekowego.
- **Wnioskodawca przyjął założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie ewolokumabu i alirokumabu w oparciu o zestawienie wyników badań RUTHERFORD-2 oraz ODYSSEY High FH.** Brak pośredniego porównania EVO vs ALI należy traktować jako istotne ograniczenie analizy klinicznej.
- Agencja zwraca uwagę, że w przeglądzie systematycznym Toth 2017, przeprowadzono metaanalizę sieciową badań dotyczących skuteczności EVO i innych terapii stosowanych w leczeniu zaburzeń lipidowych w hiperlipidemii (populacja szersza niż HeFH). **Metaanaliza wykazała istotną różnicę w redukcji LDL-C dla porównania ewolokumabu z alirokumabem na korzyść ewolokumabu.** Założenie o podobnej skuteczności EVO vs ALI jest w świetle tych dowodów założeniem konserwatywnym, z drugiej strony jednak zmniejsza wiarygodność założonej przez wnioskodawcę analogicznej skuteczności i bezpieczeństwa leków z grupy PCSK9i wynikającą z tzw. efektu klasy.
- **Wnioskodawca nie przedstawił metodologii przeprowadzenia porównania pośredniego EVO vs ALI.** W uzupełnieniach do analizy klinicznej nie przedstawiono analizy wykonalności polegającej na ocenie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego wraz ze szczegółową charakterystyką zidentyfikowanych źródeł klinicznej i statystycznej heterogeniczności/homogeniczności pomiędzy badaniami.
- Ze względu na fakt, że zarówno do badań RUTHERFORD-2 jak i **ODYSSEY HIGH FH włączani są pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią,** z wyjściowym stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl (w przypadku badania RUTHERFORD-2 wnioskodawca dysponuje danymi dla wydzielonej subpopulacji) pomimo przyjmowania wcześniejszego leczenia obniżającego stężenie lipidów, przedstawiona przez wnioskodawcę informacja o braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, obarczona jest niepewnością.
- Ze względu na brak bezpośrednich i pośrednich badań porównujących EVO vs ALI, wnioskowanie o zbliżonej skuteczności i bezpieczeństwie tych technologii obarczone jest znaczną niepewnością, zwłaszcza przy założeniu stosowania wymienionych leków w dożywnym horyzoncie czasowym. Najdłuższa mediana okresu obserwacji w badaniach oceniających skuteczność EVO wyniosła 2,2 lata (badanie FOURIER), na podstawie którego wyników założono, że efekt leczenia EVO jest stały w czasie i nie ulega zmniejszeniu. Brak jest aktualnie danych potwierdzających brak różnicowania skuteczności i bezpieczeństwa EVO vs ALI w dłuższym horyzoncie czasowym.
- **Dane wykorzystane przez wnioskodawcę w zestawieniu wyników dotyczące badania RUTHERFORD-2 pochodziły z nieopublikowanych, wewnętrznych danych wnioskodawcy**  
[redacted]. Wnioskodawca nie przedstawił precyzyjnego opisu i oszacowania subpopulacji pacjentów z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL  $\geq 160$  mg/dl populacji (dane wewnętrzne wnioskodawcy).
- W badaniu RUTHERFORD-2 ewolokumab stosowano w dawkowaniu zgodnym z ChPL Repatha tj. 140 mg raz na 2 tygodnie lub 420 mg raz na 4 tygodnie, podczas gdy schemat dawkowania programie lekowym określono tylko jako 140 mg raz na 2 tygodnie.
- Autorzy badań RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 wyliczają wartości procentowe w oparciu o populację ITT, mimo tego, że wyniki podają dla populacji mITT. W przypadku badania

RUTHERFORD-1 populacja ITT wynosi 168 chorych, a mITT to 167 pacjentów. W RUTHERFORD-2 populacja ITT to 331, a mITT to 329 chorych. Ze względu na niewielką różnicę Agencja przytacza wartości procentowe podane w publikacjach przez autorów, czyli dla populacji ITT.

- W badaniach RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 nie została przedstawiona formalna hipoteza kliniczna.
- Wg programu lekowego pacjenci powinni być uprzednio leczeni ezetymibem. Warunku tego nie spełnia badanie ODYSSEY HIGH FH populacja przyjmująca uprzednio ezetymib w ramieniu interwencji to 19%.
- W badaniach RUTHERFORD-1, 2 oraz ODYSSEY High FH nie oceniano twardych punktów końcowych. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana stężenia LDL-C jednakże w badaniu FOURIER przedstawiono korelację z klinicznie istotnymi punktami końcowymi, jak częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych czy śmiertelność.

### Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration

Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT dla EVO wg wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Metodyka badań RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2 charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznych we wszystkich domenach skali Cochrane.

Arkusze oceny badania wg skali Cochrane (na podstawie Cochrane Handbook) wnioskodawca przedstawił w AKL.

Zestawienie oceny jakości badań wg skali Cochrane przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane — badanie RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2.**

Ryzyko błędu systematycznego	RUTHERFORD-1	RUTHERFORD-2
<b>generowanie sekwencji losowej</b> (błąd selekcji, ang. selection bias)	niskie*	niskie**
<b>utajenie reguły alokacji</b> (błąd selekcji, ang. selection bias)	niskie*	niskie**
<b>zaślepienie pacjentów i personelu</b> (błąd wykonania, ang. performance bias)	niskie	niskie
<b>zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe</b> (błąd detekcji, ang. detection bias)	niskie	niskie
<b>niekompletne dane końcowe</b> (błąd utraty, ang. attrition bias)	niskie	niskie
<b>selektywna prezentacja wyników</b> (błąd raportowania, ang. reporting bias)	niskie	niskie
<b>inne źródła błędów</b> (ang. other sources of bias)	niskie	niskie

\* Randomizacja warstwowa przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej – stratyfikacja względem stężenia LDL-C (poniżej lub powyżej 3,4 mmol/l [130 mg/d] vs.  $\geq$ 3,4 mmol/l) i przyjmowania bądź nie ezetymibu podczas włączania do badania; \*\* randomizacja warstwowa za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej – stratyfikacja względem stężenia LDL-C (poniżej lub powyżej 4,1 mmol/l) i przyjmowania lub nieprzyjmowania ezetymibu podczas włączania do badania.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). W indeksie dolnym parametrów NNT i NNH podano horyzont czasowy obserwacji. Dla zmiennych ciągłych przedstawiono średnią ważoną różnicę (ang. *weighted mean difference*, WMD). Zmienne RR, RD, NNT, NNH oraz WMD przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95%

CI). Dodatkowo, dla niektórych punktów końcowych przedstawiono medianę wraz z rozstępem międzykwartylowym (ang. *interquartile range*, IQR).

Domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku, gdy badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką ( $I^2$  w zakresie 50-90%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*). W przypadku  $I^2 > 90\%$  wyniki analizowano w podgrupach (nie metaanalizowano).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2010 i Microsoft Excel 2016. Metaanalizy oraz wykresy *forest plot* dla metaanaliz wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Badania wtórne

**Przegląd systematyczny 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).**

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.

**Tabela 14. Zestawienie porównania ewolokumabu (vs placebo) i alirokumabu vs (placebo) na podstawie opracowań wtórnych\*.**

Badanie	Toth 2017		
<b>Cel badania</b>	Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa dotycząca skuteczności EVO i innych terapii stosowanych w leczeniu zaburzeń lipidowych w hiperlipidemii		
<b>Metodyka, typ badań, interwencja, komparatory, populacja</b>	Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa badań RCT dla EVO vs LLT (ALI, EZE), u chorych z hipercholesterolemią z niewystarczająco kontrolowanym stężeniem lipidów pomimo leczenia STA (w dawkach umiarkowanych do wysokich)		
<b>Wyniki*</b>	<b>Wyniki istotne statystycznie:</b>		
	Redukcja LDL-C (średnia po 10 i 12 tyg. dla EVO, po $\geq 12$ tyg. dla ALI): EVO vs PLA: -74,1% [95%CI: -79,81%; -68,58%], EVO vs ALI 150 mg: -13,63% [95%CI: -22,43%; -5,33%], EVO vs EZE: -46,1% [95%CI: -53,28%; -39,06%], ALI vs PLA: -60,5% [95%CI: -66,69%; -53,89%], ALI vs EZE: -32,5% [95%CI: -40,77%; -23,87%]		
	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do 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), ALI (RR dla ALI vs PLA odpowiednio 1,25, p=ns, NR, 1,05, p=ns), EZE i PLA		
<b>Wnioski autorów</b>	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 ALI.	<b>Podsumowanie</b>	<b>Redukcja LDL-C: wyższa redukcja dla EVO niż ALI</b>
	Odsetki ZN były zbliżone pomiędzy PCSK9i a PLA lub EZE.		Brak istotnych statystycznie różnic

ALI – alirokumab; CV – sercowo-naczyniowe; EVO – ewolokumabu; EZE – ezetymib; LLT – terapie obniżające stężenie lipidów; NR – nie zgłoszono; ns – wyn k nieistotny statystycznie; PCSK9i – inhibitory PCSK9; PLA – placebo; ZN – zdarzenia niepożądane; \* wyn ki dotyczą EVO 140 mg Q2W i ALI 150 mg Q2W (chyba że wskazano inaczej).

##### Badania pierwotne – efektywność eksperymentalna

### Wpływ na redukcję poziomu LDL-C

Wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników z 2 badań: **RUTHERFORD-2** oraz **ODYSSEY HIGH FH**, na podstawie których wnioskodawca przyjął założenie o porównywalnej skuteczności EVO i ALI. Sam wnioskodawca podkreśla niską wiarygodność tego zestawienia, cytując poniżej.

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

**Tabela 15. 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/ALI	Ramię EVO/ALI, średnia (SD)/N	Ramię PLA, średnia (SD)/N	Różnica
Zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych, %					
24** tyg.	STA $\pm$ LLT	ALI	-45,7 (29,49)/71	-6,6 (28,99)/35	-39,1
12 tyg.	STA $\pm$ LLT	ALI	-46,9 (26,96)/71	-6,6 (27,21)/35	-40,3
Zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych, mg/dl					
24 tyg.	STA $\pm$ LLT	ALI	-90,8 (56,46)/71	-15,5 (56,20)/35	-75,3

**ALI** – alirokumab; **EVO** – ewolokumab; **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), ODYSSEY High FH dla ALI vs PLA;

\*\* pierwszorzędowy PK w badaniu ODYSSEY High FH.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono ocenę bezpieczeństwa ewolokumabu w dawce 140 mg Q2W oraz 420 mg QM/Q4W w leczeniu dorosłych chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w porównaniu z:

- placebo (kontynuacja dotychczasowej terapii statynami i ezetymibem) na podstawie badań RUTHERFORD-1 i RUTHERFORD-2.

W analizie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- zgony,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia,
- inne zdarzenia niepożądane.

W ramach niniejszej analizy bezpieczeństwa, wykonanej na podstawie badań RCT porównujących ewolokumab z placebo, istotność statystyczną oceniano na podstawie parametru RR.

W wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa, zidentyfikowano 2 badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z HeFH. Do metaanaliz włączano wyniki uzyskane w najdłuższych horyzontach czasowych analizowanych w badaniach.

#### Wyniki

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ewolokumabu i placebo w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

W grupach ewolokumabu i placebo nie raportowano występowania zgonów w czasie trwania badań.



Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ewolokumabu i placebo w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ewolokumabu i placebo w częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ewolokumabu i placebo w częstości występowania potencjalnych zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia i bólu w miejscu wstrzyknięcia.

W żadnej z grup nie raportowano występowania przeciwciał neutralizujących ani przeciwciał wiążących.

Spośród innych zdarzeń niepożądanych, metaanaliza wyników badań wykazała jedynie istotnie statystycznie częstsze występowanie stłuczeń w grupie EVO niż PLA.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

###### **Skuteczność praktyczna**

Odnaleziono jedno badanie (Shah 2017) dotyczące skuteczności praktycznej ALI oraz ewolokumabu (EVO), prowadzone w populacji 72 pacjentów z heFH i/lub CVD. Diagnozę heFH u pacjentów potwierdzano w oparciu o kryteria The Dutch Lipid Clinics Network lub Simon-Broome Register, zaś CVD zdefiniowano jako: choroby tętnic szyjnych, udar mózgu lub epizod niedokrwienny w wywiadzie, choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca oraz choroba naczyń obwodowych. Oceniane interwencje stosowano jako leczenie dodane do aktualnie stosowanej terapii LLT, przy czym pacjenci nie stosowali zabiegów LDL-aferezy. Rodzaj i dawkowanie przyjmowanych leków uzależniono od początkowych wartości LDL-C (ALI 75 lub 150 mg) oraz zakresu ubezpieczenia pacjenta (EVO 140 mg). W przypadku chorych z LDL-C  $\leq 130$  mg/dl, stosowano ALI w dawce 75 mg, gdy LDL-C  $> 130$  mg/dl – ALI w dawce 150 mg.

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.

**Tabela 16. Charakterystyka badania Shah 2017.**

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji*	Populacja i czas obserwacji	Interwencje (N)
Shah 2017	badanie obserwacyjne	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	72 (w tym 32 pacjentów przyjmowało EVO a 40 ALI)*	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>ALI 75 mg Q2W + SoC</li> <li>ALI 150 mg Q2W + SoC</li> </ul>

Kursywą zaznaczono interwencje, które nie wchodzą w skład analizy z powodu niezgodności komparatora.

ALI - alirokumab; CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular disease*), SoC - standard of care

\*24 pacjentów z HeFH przyjmowało EVO;

\*\*Po wprowadzeniu ewolokumabu i ALI do obrotu.

\*\*\* wg publikacji Shah 2017 dane dla ALI zostały podane dla okresu obserwacji 26 tygodni

**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) 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) 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.

ALI osiągnął liczbowo lepsze wyniki niż EVO we wszystkich punktach końcowych poza jednym - redukcją 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego obliczaną kalkulatorem *National institute of health* (NIH).

**Tabela 17. 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] $p < 0,0001$
ALI		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] $p < 0,0001$
ALI		259 [227;294]	145 [114;181]	-105 [-83;-168] $p < 0,0001$	-48 [-34;-53] $p < 0,0001$
EVO	TG – mediana [Q1; Q3]	145 [101; 167]	106 [80; 142]	-25 [+4; -52] $p = 0,007$	-23 [+4; -35] $p = 0,009$
ALI		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] $p = 0,003$
ALI		51 [40;57]	52 [44;65]	+7 [+1;+10] $p = 0,008$	+11 [+3;+17] $p = 0,01$

\* wg publikacji Shah 2017 dane dla ALI zostały podane dla okresu obserwacji 26 tygodni

**Tabela 18. Zmiany stężenia LDL-C oraz 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego po 24\* tyg. badania Shah 2017.**

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] $p < 0,0001$
ALI		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] $p < 0,0001$
ALI		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] $p = 0,0001$

\* wg publikacji Shah 2017 dane dla ALI zostały podane dla okresu obserwacji 26 tygodni

AHA - 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe wg kalkulatora *American heart association*, NIH - 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe wg kalkulatora *National institute of health*.

**Tabela 19. 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*).

\* wg publikacji Shah 2017 dane dla ALI zostały podane dla okresu obserwacji 26 tygodni

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.

**Tabela 20. 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)

W aktualizacjach badania Shah 2017 w formie abstraktów konferencyjnych (Min 2017, Min 2017b i Schlam 2017) analizowano wyniki uzyskane przez 107 pacjentów z tego samego ośrodka. 44 pacjentów przyjmowało ewolokumab 140 mg Q2W. Wyniki dotyczące redukcji stężenia LDL-C i ryzyka sercowo-naczyniowego przedstawiono poniżej.

**Tabela 21. Zmiany stężenia LDL-C oraz 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego po 24\*\* tyg. badania Shah 2017 (abstrakt konferencyjny Schlam 2017).**

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*, ryzyko wg NIH - 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe wg kalkulatora *National institute of health*.

\*-59% według Min 2017b. \*\*wg publikacji Shah 2017 dane dla ALI zostały podane dla okresu obserwacji 26 tygodni

**Tabela 22. 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).**

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)

\* wg publikacji Shah 2017 dane dla ALI zostały podane dla okresu obserwacji 26 tygodni

## FOURIER

Badanie FOURIER było międzynarodowym, wielośrodkowym, kontrolowanym badaniem klinicznym z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, którego głównym celem było zbadanie wpływu stosowania ewolokumabu na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Do badania 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. Do głównego pierwszorzędowego punktu końcowego zaliczało się wystąpienie: zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub rewaskularyzacji wieńcowej. Do głównego drugorzędowego punktu końcowego zaliczało się wystąpienie: zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru. Mediana okresu obserwacji wyniosła 2,2 lata.

Wnioskodawca nie przedstawił danych z badań FOURIER w głównej części analizy bezpieczeństwa podając jako powód odmienną populację chorych (do badania FOURIER włączano chorych z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego i stężeniem LDL-C  $\geq 70$  mg/dl).

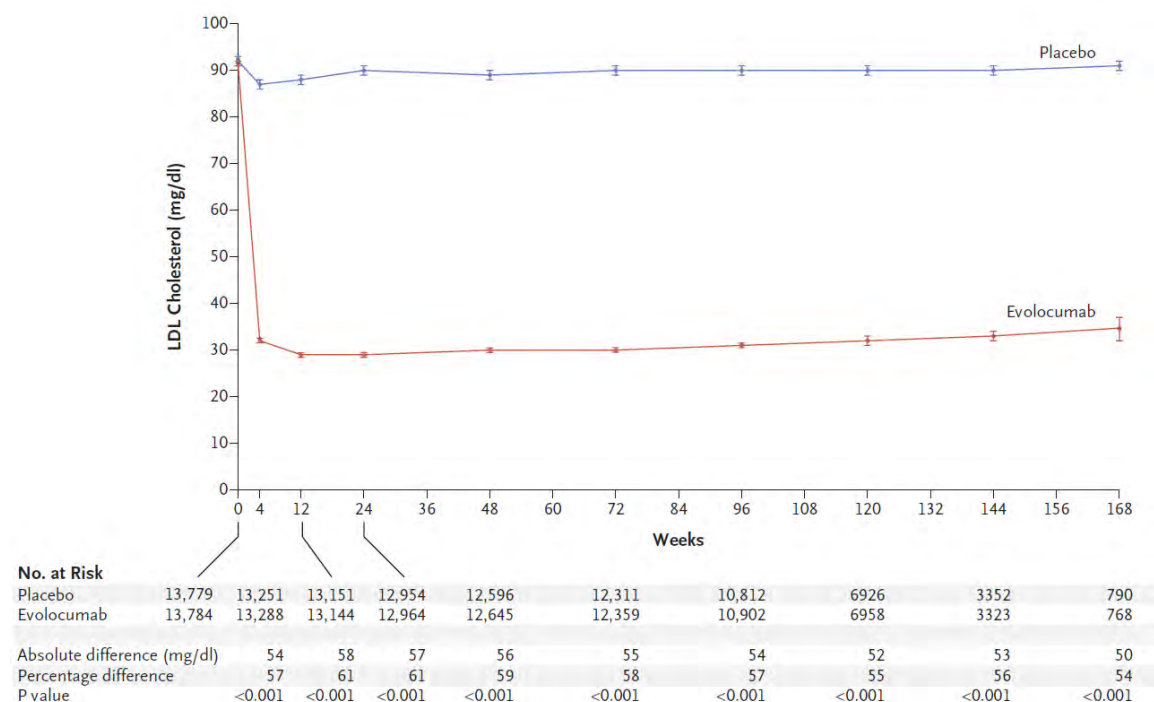
**Tabela 23. Charakterystyka badania FOURIER.**

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
<b>FOURIER</b>	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Równoległe	1242 ośrodki w 49 krajach	27 564	2,2 lata (mediana)	chorzy z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego i stężeniem LDL-C $\geq 70$ mg/dl (1,8 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• STA + EVO 140 mg Q2W lub 420 mg QM</li> <li>• STA + PLA</li> </ul>

**EVO** – ewolokumab; **STA** – statyna; **PLA** – placebo; **Q2W** – co 2 tygodnie; **QM** – co miesiąc.

### Parametry lipidowe

Mediana stężenia LDL-C na początku badania wynosiła 92 mg/dl [IQR: 80; 109]. Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji Sabatine 2017 po 48 tyg. badania FOURIER średnia procentowa redukcja stężenia LDL-C w grupie ewolokumabu w porównaniu z placebo wyniosła 59% [95%CI: 58; 60;  $p < 0,001$ ], średnia bezwzględna redukcji wynosiła 56 mg/dl [95%CI: 55; 57;  $p < 0,001$ ], a mediana stężenia LDL-C 30 mg/dl [IQR: 19; 46]. Redukcja stężenia LDL-C utrzymywała się w czasie trwania badania – patrz rycina poniżej.



**Rycina 1. Zmiana stężenia LDL-C w czasie trwania badania FOURIER.**

Pokazano mediany dla obu grup w badaniu. Słupki błędów wskazują 95% przedziały ufności. Pod wykresem znajdują się bezwzględne i procentowe redukcje stężenia LDL-C dla grupy ewolokumabu w porównaniu z grupą placebo średnie lub obliczone metodą najmniejszych kwadratów (szczegóły w sekcji *Methods* w dodatku do publikacji Sabatine 2017).

### Zdarzenia sercowo-naczyniowe

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.

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.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki w postaci HR (hazard względny, ang. *hazard ratio*) w oparciu o publikację Sabatine 2017.

**Tabela 24. Ocena skuteczności EVO vs PLA. Pierwszorzędowy i drugorzędowy PK (badanie FOURIER)**

Punkt końcowy	HR [95% CI]	p
Pierwszorzędowy złożony PK	0,85 [0,79; 0,92]	<0,001
Drugorzędowy złożony PK	0,80 [0,73; 0,88]	<0,001

Pojedyncze zdarzenia niepożądane stanowiły eksploracyjne punkty końcowe. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w zakresie zgonów z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów z innych powodów, a także hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej i zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu pogorszenia niewydolności serca w grupie ewolokumabu i placebo. Stosowanie ewolokumabu wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym odsetkiem pacjentów, u których raportowano udar, rewaskularyzację wieńcową, udar niedokrwienny lub przejściowy napad niedokrwienny oraz złożony punkt końcowy *The Cholesterol Treatment Trialists Collaboration* (CTTC; zgon związany z chorobą wieńcową, zawał mięśnia sercowego, udar lub rewaskularyzacja wieńcowa) w porównaniu z placebo.

Tabela 25. Ocena skuteczności EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane ogółem (badania FOURIER).

Punkt końcowy (PK)		EVO, N=13 784, n (%)	PLA, N=1 489, n (%)	RR [95% CI]	p*	RD [95% CI]	p*	NNT [95% CI]
Główne PK	Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa)	1344 (9,8%)	1563 (11,3%)	0,86 (0,80; 0,92)	<0,0001	-0,02 (-0,02; -0,01)	<0,0001	63 [44; 116]
	Główny drugorzędowy złożony punkt końcowy (zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar)	816 (5,9%)	1013 (7,4%)	0,80 (0,73; 0,88) <sup>^</sup>	<0,0001	-0,01 (-0,02; -0,01)	<0,0001	70 [50; 119]
Inne punkty końcowe	Zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych	251 (1,8%)	240 (1,7%)	1,05 (0,88; 1,25)	0,62 <sup>^</sup>	0,001 (-0,002; 0,004)	na	na
	z powodu zawału mięśnia sercowego	25 (0,2%)	30 (0,2%)	0,84 (0,49; 1,42) <sup>^</sup>	na	-0,0004 (-0,001; 0,0007)	na	na
	z powodu udaru	31 (0,2%)	33 (0,2%)	0,94 (0,58; 1,53)	na	-0,0001 (-0,001; 0,001)	na	na
	inne zgony z powodów sercowo-naczyniowych	195 (1,4%)	177 (1,3%)	1,10 (0,90; 1,35)	na	0,001 (-0,001; 0,004)	na	na
	Zgon z innych powodów	444 (3,2%)	426 (3,1%)	1,04 (0,91; 1,19)	na	0,001 (-0,003; 0,005)	na	na
	Zawał mięśnia sercowego	468 (3,4%)	639 (4,6%)	0,73 (0,65; 0,82)	<0,0001	-0,01 (-0,02; -0,01)	<0,0001	81 [59; 129]
	Niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	236 (1,7%)	239 (1,7%)	0,99 (0,83; 1,18)	0,89 <sup>^</sup>	-0,0002 (-0,003; 0,003)	na	na
	Udar	207 (1,5%)	262 (1,9%)	0,79 (0,66; 0,95)	0,01	-0,004 (-0,007; -0,0009)	0,01	251 [142; 1061]
	niedokrwienny	171 (1,2%)	226 (1,6%)	0,75 (0,62; 0,92) <sup>^</sup>	na <sup>^</sup>	-0,004 (-0,007; -0,001)	0,005	251 [147; 846]
	krwotoczny	29 (0,2%)	25 (0,2%)	1,16 (0,68; 1,98)	na	0,0003 (-0,0008; 0,001)	na	na
	nieznany	13 (0,1%)	14 (0,1%)	0,93 (0,44; 1,97)	na	-0,0001 (-0,0008; 0,0007)	na	na
	Rewaskularyzacja wieńcowa	759 (5,5%)	965 (7%)	0,78 (0,71; 0,86) <sup>^</sup>	<0,0001	-0,02 (-0,02; -0,009)	<0,0001	67 [49; 109]
	pilna	403 (2,9%)	547 (4%)	0,74 (0,65; 0,84)	<0,0001	-0,01 (-0,01; -0,01)	<0,0001	96 [68; 163]
	planowa	420 (3%)	504 (3,7%)	0,83 (0,73; 0,95)	0,0049	-0,006 (-0,01; -0,002)	na	na
	Zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu pogorszenia niewydolności serca	402 (2,9%)	408 (3%)	0,99 (0,86; 1,13)	na	-0,0004 (-0,004; 0,004)	na	na

Udar niedokrwienny lub przejściowy napad niedokrwienny	229 (1,7%)	295 (2,1%)	0,77 (0,65; 0,92)^	0,003^	-0,005 (-0,008; -0,002)	0,004	209 [125; 637]
Złożony punkt końcowy CTTC**	1271 (9,2%)	1512 (11%)	0,83 (0,77; 0,90)^	<0,0001	-0,02 (-0,02; -0,01)	<0,0001	58 [41; 97]

\*\*CTTC – *the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration* (zgon związany z chorobą wieńcową, zawał mięśnia sercowego, udar lub rewaskularyzacja wieńcowa);

^ dane na podstawie publikacji Sabatine 2017, dane różniły się od tych przedstawionych przez wnioskodawcę

\* Biorąc pod uwagę hierarchiczny charakter badań statystycznych, wartości P dla pierwotnych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych należy uznać za znaczące, a wszystkie pozostałe wartości P należy uznać za eksploracyjne.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji Sabatine 2017 wielkość redukcji ryzyka w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego rosła z czasem od 12% [95%CI: 3;20] w pierwszym roku do 19% [95% CI: 11;27] po pierwszym roku badania.

Podobnie w przypadku głównego drugorzędowego punktu końcowego redukcja ryzyka wzrosła z 16% [95%CI: 4;26] w pierwszym roku do 25% [95% CI: 15;34] po pierwszym roku badania.

### Analiza bezpieczeństwa

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ewolokumabu i placebo w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych uważanych za związane z leczeniem i prowadzące do przerwania leczenia, reakcji alergicznych, zdarzeń niepożądanych związanych z mięśniami, rhabdomyolizy, katarakty, rozpoznania nowych przypadków cukrzycy, zdarzeń neurokognitywnych, oraz podwyższonego poziomu aminotransferaz >3 GGN i podwyższonego poziomu kinazy kreatynowej >5 GGN.

Wyniki badania FOURIER wskazują na większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia w grupie ewolokumabu w porównaniu do grupy placebo (RR=1,35 [95% CI: 1,14; 1,61], RD=0,01 [95% CI: ,002; 0,01], NNH=179 [95% CI: 113; 420]).

**Tabela 26. Ocena skuteczności EVO vs PLA. Zdarzenia niepożądane ogółem (badania FOURIER).**

Badanie	EVO, N= 13 784, n (%)	PLA, N=1 489, n (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Zdarzenia niepożądane					
Łącznie	10664 (77,4%)/13769	10644 (77,4%)/13756	1,00 (0,99; 1,01)	0,001 (-0,01; 0,01)	na
Ciężkie	3410 (24,8%)/13769	3404 (24,7%)/13756	1,00 (0,96; 1,04)	0,0002 (-0,01; 0,01)	na
Uważane za związane z leczeniem i prowadzące do przerwania leczenia	226 (1,6%)/13769	201 (1,5%)/13756	1,12 (0,93; 1,36)	0,002 (-0,001; 0,005)	na
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	296 (2,1%)/13769	219 (1,6%)/13756	1,35 (1,14; 1,61)	0,01 (0,002; 0,01)	179 [113; 420]
Reakcje alergiczne	420 (3,1%)/13769	393 (2,9%)/13756	1,07 (0,93; 1,22)	0,002 (-0,002; 0,01)	na
Zdarzenia związane z mięśniami	682 (5%)/13769	656 (4,8%)/13756	1,04 (0,94; 1,15)	0,002 (-0,003; 0,01)	na
Rabdomioliza	8 (0,1%)/13769	11 (0,1%)/13756	0,73 (0,29; 1,81)	-0,0002 (-0,0008; 0,0004)	na
Katarakta	228 (1,7%)/13769	242 (1,8%)/13756	0,94 (0,79; 1,13)	-0,0001 (-0,004; 0,0002)	na
Rozpoznanie nowego przypadku cukrzycy	677 (8,1%)/8337	644 (7,7%)/8339	1,05 (0,95; 1,17)	0,004 (-0,004; 0,01)	na
Zdarzenie neurokognitywne	217 (1,6%)/13769	202 (1,5%)/13756	1,07 (0,89; 1,30)	0,001 (-0,002; 0,004)	na
Wyniki badań laboratoryjnych					
Podwyższony poziom aminotransferaz >3 GGN	240 (1,8%)/13543	242 (1,8%)/13523	0,99 (0,83; 1,18)	-0,0002 (-0,003; 0,003)	na
Podwyższony poziom kinazy kreatynowej >5 GGN	95 (0,7%)/13543	99 (0,7%)/13523	0,96 (0,72; 1,27)	-0,0003 (-0,002; 0,002)	na

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki badań OSLER. Badania OSLER były międzynarodowymi, wielośrodkowymi, kontrolowanymi, otwartymi badaniami klinicznymi z randomizacją obejmującymi chorych, którzy ukończyli 5 badań II fazy (OSLER-1: MENDEL-1, LAPLACE(TIMI)-1, GAUSS-1, RUTHERFORD-1, YUKAWA-1) oraz 7 badań III fazy (OSLER-2: MENDEL-2, LAPLACE-2, GAUSS-2, RUTHERFORD-2, DESCARTES, THOMAS-1, THOMAS-2). Badania OSLER-1 i OSLER-2 były sponsorowane przez firmę Amgen.

Szczegółowy opis tych badań można odnaleźć w analizie klinicznej wnioskodawcy.



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

Informacji dotyczących bezpieczeństwa ewolokumabu skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne poszukiwano na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA), Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre* — dostęp 23.04.2019 r.

**Lek dodatkowo monitorowany (posiada oznaczenie czarnego trójkąta).**

##### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Repatha**

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie głównych badań podczas stosowania zalecanych dawek były: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (7,4%), infekcje górnych dróg oddechowych (4,6%), ból pleców (4,4%), bóle stawów (3,9%), grypa (3,2%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (2,2%).

Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii był spójny z profilem bezpieczeństwa wykazanym w populacji pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłoszone w kluczowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną wymieniono w tabeli poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania określonej w sposób następujący: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 27. Działania niepożądane produktu Repatha [ChPL Repatha]**

Klasyfikacja układów i narządów		Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Często
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Często
	Infekcje górnych dróg oddechowych	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Wysypka	Często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często
	Bóle stawów	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Często

##### Opis wybranych działań niepożądanych

###### *Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*

Do najczęściej występujących działań w miejscu wstrzyknięcia należały: zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia i opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia.

###### Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 18 546 pacjentów, u których zastosowano produkt Repatha w podwójnie zaślepienych badaniach klinicznych 7656 (41,3%) pacjentów było w wieku  $\geq 65$  lat, a 1500 (8,1%) w wieku  $\geq 75$  lat. Nie obserwowano zasadniczych różnic w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy tymi i młodszymi pacjentami.

**Immunogenność**

W badaniach klinicznych u chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę produktu Repatha, dodatnie wyniki testów na obecność przeciwciał wiążących uzyskano u 0,3% pacjentów (48 spośród 17 992). U pacjentów, u których stwierdzono przeciwciała wiążące w surowicy krwi, wykonano dodatkowo testy na obecność przeciwciał neutralizujących, ale nie wykazano ich u żadnej z tych osób. Obecność przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko ewolokumabowi nie miała wpływu na profil farmakokinetyczny, odpowiedź kliniczną ani bezpieczeństwo produktu Repatha

**Dane z ulotki dla pacjenta**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Repatha należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta występuje choroba wątroby,
- pacjent ma ciężkie zaburzenia czynności nerek.

Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce wykonana jest z suchej naturalnej gumy (pochodnej lateksu) i może powodować wystąpienie reakcji alergicznych.

**Komunikaty URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejskiej Agencji Leków) i FDA (Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków)**

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ewolokumabu.

W EPAR opublikowanym przez EMA jako najczęstsze wymieniono następujące działania niepożądane.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Repatha (mogące wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób) to zapalenie nosogardzieli (zapalenie nosa i gardła), zakażenie górnych dróg oddechowych (zakażenie nosa i gardła), ból pleców, ból stawów, grypa i reakcje w miejscu wstrzyknięcia.\*

\* [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/repatha-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/repatha-epar-summary-public_en.pdf)

Ponadto wnioskodawca odnalazł na stronie EMA informacje o zgłoszeniach o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ewolokumab.

**Tabela 28. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ewolokumab.**

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	35	2	37
Zaburzenia serca	263	15	278
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	6	0	6
Zaburzenia ucha i błędnika	62	10	72
Zaburzenia endokrynologiczne	8	0	8
Zaburzenia oka	102	11	113
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	429	42	471
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	1030	101	1131
Zaburzenia wątroby	40	1	41
Zaburzenia układu immunologicznego	112	7	119
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	336	33	369
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	315	32	347
Nieprawidłowe wyniki badań	404	36	440
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	112	11	123

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	761	85	846
Choroby nowotworowe	72	3	75
Zaburzenia układu nerwowego	536	70	606
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2	0	2
Problemy związane z produktem	10	1	11
Zaburzenia psychiczne	175	16	191
Zaburzenia nerek i układu moczowego	98	13	111
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	27	2	29
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	348	51	399
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	410	50	460
Sytuacje społeczne	27	2	29
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	188	19	207
Zaburzenia naczyniowe	142	21	163
Łącznie	6050	634	6684

### Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA)

Zgodnie z potencjalnymi sygnałami na temat poważnego ryzyka / nowymi informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa z okresu:

- kwiecień-czerwiec 2017 r. pojawiło się doniesienie o zakażeniach bakteryjnych skóry i tkanki podskórnej dla ewolokumabu – FDA ocenia w związku z tym potrzebę działań regulacyjnych.\*  
\* <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm579459.htm>
- kwiecień-czerwiec 2018 r. pojawiło się doniesienie o obrzęku naczynioruchowym dla ewolokumabu – FDA ocenia w związku z tym potrzebę działań regulacyjnych.\*\*  
\*\* <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm621812.htm>
- lipiec-wrzesień 2018 r. pojawiło się doniesienie o chorobach grypopodobnych dla inhibitorów PCSK9, czyli ewolokumabu i alirokumabu – ChPL Praluent został uzupełniony o tę informację.\*\*\*  
\*\*\* <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm629438.htm>

### WHO Uppsala Monitoring Centre

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ewolokumab odnalezione w bazie zdarzeń niepożądanych *WHO Uppsala Monitoring Centre*\* (data aktualizacji 24.04.2019).

**Tabela 29. WHO Uppsala Monitoring Centre – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ewolokumab.**

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	279
Zaburzenia serca	1024
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	17
Zaburzenia ucha i błędnika	749
Zaburzenia endokrynologiczne	97
Zaburzenia oka	1073
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	5448

Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	23116
Zaburzenia wątroby	238
Zaburzenia układu immunologicznego	1049
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4754
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	15275
Nieprawidłowe wyniki badań	5839
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1028
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	12558
Choroby nowotworowe	334
Zaburzenia układu nerwowego	6338
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2
Problemy związane z produktem	557
Zaburzenia psychiczne	2412
Zaburzenia nerek i układu moczowego	662
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	227
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	6929
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4324
Sytuacje społeczne	294
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	968
Zaburzenia naczyniowe	1194
Łącznie	96785

\* <http://www.vigiaccess.org/>

### 4.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeprowadzonej strategii wyszukiwania w uzupełnionej analizie klinicznej, nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo EVO z ALI.

W ramach złożonej analizy klinicznej włączono i analizowano następujące randomizowane badania kliniczne dla ewolokumabu:

- RUTHERFORD-1 (badanie II fazy, dotyczy jedynie dawki 420 mg Q4W)
- 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).

W celu wykonania porównania pośredniego metodą Buchera za pomocą wspólnego komparatora jakim jest placebo, w analizie przedstawiono również badanie RCT dla alirokumabu u pacjentów z HeFH:

- ODYSSEY High FH - badanie III fazy dla porównania ALI 150 mg Q2W z placebo (maksymalnie tolerowane dawki statyn z lub bez innymi terapiami obniżającymi poziom cholesterolu we krwi).

Ostatecznie, wnioskodawca nie przedstawił wyników porównania pośredniego argumentując to heterogenicznością badań. Ocenę skuteczności ewolokumabu i alirokumabu przedstawiono w oparciu o zestawienie wyników badań RUTHERFORD-2 oraz ODYSSEY High FH.

#### Wpływ na redukcję poziomu LDL-C

Wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników z 2 badań: RUTHERFORD-2 oraz ODYSSEY HIGH FH.

W badaniu RUTHERFORD-2,

W badaniu ODYSSEY High FH różnica efektu w przypadku redukcji poziomu LDL-C względem wartości początkowych pomiędzy grupą alirokumabu oraz grupą placebo po 24 tygodniach obserwacji wyniosła -39,1% (-45,7% vs -6,6%), tj. -75,3 mg/dl (-90,8 mg/dl vs -15,5 mg/dl), a po 12 tygodniach -40,3% (-46,9% vs -6,6%).

**Badanie FOURIER** było badaniem klinicznym z randomizacją, którego głównym celem było zbadanie wpływu stosowania ewolokumabu na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych.

### Wyniki FOURIER

#### Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Odsetek chorych, u których raportowano wystąpienie pierwszorzędnego 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 [0,79; 0,92]).

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 [0,73; 0,88]).

W badaniu FOURIER nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w zakresie zgonów z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności ogólnej.

#### Główne ograniczenia:

Ze względu na wnioskowane włączenie produktów Repatha do programu lekowego, w którym obecnie finansowany jest produkt Praluent (alirokumab), porównanie skuteczności tych terapii ma istotne znaczenia dla **oceny zasadności objęcia refundacją wnioskowanej technologii.**

- **Wnioskodawca w niejasny sposób określił kryteria włączenia do przeglądu. W analizie klinicznej używane są sformułowania o „braku badań formalnie włączonych do analizy”,** na podstawie których wnioskodawca przeprowadza próbę porównania ewolokumabu i alirokumabu. Mimo niejasności w opisie wnioskodawcy, Agencja zdecydowała się przedstawić charakterystykę badań, na podstawie których wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników skuteczności EVO vs ALI.
- **Nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ewolokumabu z alirokumabem** w populacji odpowiadającej kryteriom włączenia do programu lekowego.
- **Wnioskodawca przyjął założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie ewolokumabu i alirokumabu w oparciu o zestawienie wyników badań RUTHERFORD-2 oraz ODYSSEY High FH.** Brak pośredniego porównania EVO vs ALI należy traktować jako istotne ograniczenie analizy klinicznej.
- **Wnioskodawca nie przedstawił metodologii przeprowadzenia porównania pośredniego EVO vs ALI.** W uzupełnieniach do analizy klinicznej nie przedstawiono analizy wykonalności polegającej na ocenie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego wraz ze szczegółową charakterystyką zidentyfikowanych źródeł klinicznej i statystycznej heterogeniczności/homogeniczności pomiędzy badaniami.
- **Dane wykorzystane przez wnioskodawcę w zestawieniu wyników dotyczące badania RUTHERFORD-2 pochodziły z nieopublikowanych, wewnętrznych danych wnioskodawcy**

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

**W niniejszej AWA przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania ewolokumabu z aktualnie refundowanym komparatorem - alirokumabem.**

Wnioskodawca przedstawił także porównanie z komparatorami dodatkowymi - kontynuacją dotychczasowego leczenia statynami i ezetymibem (najlepsze leczenie wspomagające) oraz zabiegiem LDL aferezy.

Analizy HTA dla porównania EVO z dodatkowymi komparatorami znajdują się w materiałach wnioskodawcy.

Omówienie wyboru komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6. *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.*

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania ewolokumabu (Repatha) jako terapii dodanej do ezetymibu i statyn w porównaniu alirokumabem (produkt leczniczy Praluent) w leczeniu dorosłych 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).

##### Interwencja

Ewolokumabu (Repatha) jako terapia dodana do ezetymibu i statyn.

##### Komparator

Alirokumab (produkt leczniczy Praluent)

##### Perspektywa

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia). Pacjenci nie ponoszą kosztów leczenia ewolokumabem (w tym kosztu leku, monitorowania w programie, podawania i wydania leku)

##### Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów. Wnioskodawca przyjął założenie o porównywalnej skuteczności ewolokumabu i alirokumabu.

##### Horizont czasowy

1 rok.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przyjął założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie ewolokumabu i alirokumabu w oparciu o zestawienie wyników badań dla subpopulacji pacjentów z HeFH z LDL-C > 160 mg/dl:

- RUTHERFORD-2 (EVO + STA +/- EZE vs PLA + STA +/- EZE) oraz
- ODYSSEY High FH (ALI + STA +/- EZE vs PLA + STA +/- EZE).

Wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego badań RUTHERFORD-2 i ODYSSEY High FH argumentując to heterogenicznością badań. Nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących skuteczność ewolokumabu i alirokumabu w populacji odpowiadającej kryteriom włączenia do programu lekowego.

## Uwzględnione koszty

W związku z tym, że alirokumab refundowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)” 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. Pozostałe koszty stanowią zgodnie z założeniami wnioskodawcy koszty nieróżniące.

- **Koszty ewolokumabu**

Ewolokumab nie jest obecnie refundowany. Wnioskowane jest finansowanie ewolokumabu w ramach programu lekowego.

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

Wnioskowana w analizowanym wskazaniu cena zbytu netto ewolokumabu wynosi [redacted] za opakowanie 140 mg 1 wstrzykiwacz oraz [redacted] za opakowanie 140 mg 2 wstrzykiwacze. Cena hurtowa brutto (tj. z uwzględnieniem podatku VAT na poziomie 8%, marży hurtowej na poziomie 5%) będzie wynosić odpowiednio [redacted], oraz [redacted].

Liczbę podań ewolokumabu w roku określono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego<sup>1</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.

Udział poszczególnych opakowań w rynku nie zmienia wpływu na średni koszt ewolokumabu w związku z proporcjonalnością cen za 1 mg substancji dla tych opakowań.

**Tabela 30. Wnioskowana cena preparatów Repatha**

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 pacjenta, PLN
[redacted]							
Repatha, 140 mg 1 wstrzykiwacz	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bezpłatny	[redacted]	0,00
Repatha, 140 mg 2 wstrzykiwacze	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bezpłatny	[redacted]	0,00
[redacted]							
Repatha, 140 mg 1 wstrzykiwacz	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bezpłatny	[redacted]	0,00
Repatha, 140 mg 2 wstrzykiwacze	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bezpłatny	[redacted]	0,00

## Dyskontowanie

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

- **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”.

Refundacją został objęty preparat Praluent, 150 mg 2 wstrzykiwacze. Liczbę podań alirokumabu w roku określono zgodnie z ChPL Praluent na 150 mg leku raz na 2 tygodnie, tj. 13,04 opakowań rocznie.

<sup>1</sup> Zalecana w ChPL dawka produktów Repatha w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej i dyslipidemii mieszanej u dorosłych to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu. Obydwie dawki są klinicznie równoważne.

**Tabela 31. Cena preparatu Praluent zgodnie z Obwieszczeniem MZ\***

Opakowanie	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty NFZ, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Praluent, 150 mg 2 wstrzykiwacze	2309,01	2424,46	2424,46	bezpłatny	2424,46	0,00

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

**Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej**

Parametr	Ewolokumabem	Alirokumab
Roczny koszt leczenia [zł]	[redacted] ([redacted])	31 626,21*
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	

Średni roczny koszt leczenia jednego chorego ewolokumabem z perspektywy NFZ będzie wynosił [redacted].

Średni roczny koszt leczenia jednego chorego alirokumabem z perspektywy NFZ będzie wynosił 31 626,21 PLN.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, koszty terapii rocznej ewolokumabem są [redacted] od kosztów terapii rocznej alirokumabem:

- [redacted] na rok w przypadku uwzględnienia ceny ewolokumabu [redacted] — tj. [redacted] niż koszty terapii rocznej alirokumabu;
- lub o [redacted] na rok w przypadku uwzględnienia ceny ewolokumabu [redacted], tj. [redacted] niż koszty terapii rocznej alirokumabu.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem badań dowodzących wyższości ewolokumabu nad dotychczas refundowanym komparatorem (alirokumabem) w analizowanym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Z uwagi na to, iż niniejsza analiza ekonomiczna przedstawiona jest w postaci analizy minimalizacji kosztów, cenę progową szacowano poprzez zrównanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii do kosztu stosowania komparatora (tj. różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero), co jest zgodne z §5 ust. 4 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych i odpowiada cenie zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia.

**Tabela 33. Wyniki analizy progowej**

Kategoria	Progowa cena zbytu netto EVO*
Progowa CZN EVO 140 mg 1 wstrzykiwacz, PLN*	[redacted]
Progowa CZN EVO 140 mg 2 wstrzykiwacze, PLN*	[redacted]

\* cena zbytu netto EVO, przy której koszt stosowania EVO jest równy kosztowi stosowania ALI

CZN Repatha, 140 mg 1 wstrzykiwacz - [redacted] PLN

CZN Repatha, 140 mg 2 wstrzykiwacze - [redacted] PLN

Cena zbytu netto z perspektywy wspólnej oszacowana zgodnie z art. 13 jest [redacted] niż zaproponowana przez wnioskodawcę.



### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości wnioskodawcy przedstawiono wyniki współczynnika kosztów i efektów zdrowotnych uzyskanych w horyzoncie rocznym. Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) i założony tym samym zbliżony efekt zdrowotny porównywanych technologii, w AWA przedstawiono tylko zestawienie kosztów EVO i ALI.

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W niniejszej AWA przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania ewolokumabu z aktualnie refundowanym komparatorem – alirokumabem. Wnioskodawca przedstawił także porównanie z komparatorami dodatkowymi - kontynuacją dotychczasowego leczenia statynami i ezetymibem (najlepsze leczenie wspomagające) oraz zabiegiem LDL aferezy. Analizy HTA dla porównania EVO z dodatkowymi komparatorami znajdują się w materiałach wnioskodawcy
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK/NIE	Jako podstawową analizę ekonomiczną Agencja uznała porównanie EVO vs ALI, dla której przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Wnioskodawca przedstawił także porównanie z komparatorami dodatkowymi - kontynuacją dotychczasowego leczenia statynami i ezetymibem (najlepsze leczenie wspomagające) oraz zabiegiem LDL-aferezy, dla której przeprowadził analizę kosztów-użyteczności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca przyjął założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie ewolokumabu i alirokumabu w oparciu o <u>zestawienie</u> wyników badań RUTHERFORD-2 i ODYSSEY High FH.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 1 – roczny horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	W związku z przyjętą długością horyzontu analizy (1 rok) w analizie nie uwzględniono dyskontowania wyników.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nd.	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W analizie wrażliwości wnioskodawcy przedstawiono wyniki współczynnika kosztów i efektów zdrowotnych uzyskanych w horyzoncie rocznym. Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) i założony tym samym zbliżony efekt zdrowotny porównywanych technologii, w AWA przedstawiono tylko zestawienie kosztów EVO i ALI.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W związku z przyjęciem przez wnioskodawcę założenia o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie ewolokumabu i alirokumabem, zastosowaną techniką analizy ekonomicznej jest analiza minimalizacji kosztów.

W pierwotnych analizach HTA przedstawionych przez wnioskodawcę, jako podstawowy komparator wskazano kontynuację dotychczasowego leczenia statynami i ezetymibem (najlepsze leczenie wspomagające), dla którego przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Ze względu na włączenie na listę leków refundowanych preparatu Praluent (alirokumab), który 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), **w opinii Agencji alirokumab należy uznać jako podstawowy komparator.**

W związku z powyższym niniejszej AWA przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania ewolokumabu z alirokumabem. Kontynuację dotychczasowej terapii statynami i ezetymibem oraz zabieg LDL aferezy należy uznać za komparatory dodatkowe, dla których wyniki znajdują się w materiałach wnioskodawcy.

Podobną technikę analityczną zastosowano w analizach HTA przedłożonych przez wnioskodawcę w trakcie procesu refundacji produktów Repatha w Szkocji (SMC 2017), gdzie przedstawiono analizę minimalizacji kosztów porównującą ewolokumab (podawany w dawce 140 mg co 2 tygodnie) z alirokumabem, statynami i / lub ezetymibem w obu ramionach. Jako dodatkową analizę ekonomiczną, wnioskodawca dostarczył analizę kosztów – użyteczności, porównującą ewolokumab jako dodatek do statyn i / lub ezetymibu.

Omówienie wyboru komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6. *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.*

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 porównania kosztów nabycia leków w horyzoncie rocznym.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych.

#### Dane kosztowe

Dane kosztowe dla produktów Repatha przyjęto zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. [redacted]

Z kolei dane kosztowe dla leku Praluent przyjęto 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.

Zgodnie z AWA OT.4331.7.2017 wnioskowana cena zbytu netto produktu Praluent (alirokumab), 150 mg/ml, 2 wstrzykiwacze [redacted]

[redacted] W związku z czym odstąpiono od wykonywania obliczeń własnych.

#### Skuteczność

Nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ewolokumabu z alirokumabem w populacji odpowiadającej kryteriom włączenia do programu lekowego. Wnioskodawca przyjął założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie ewolokumabu i alirokumabu w oparciu o zestawienie wyników badań dla subpopulacji pacjentów z HeFH z LDL-C > 160 mg/dl: RUTHERFORD-2 (EVO + STA +/- EZE vs PLA + STA +/- EZE) oraz ODYSSEY High FH (ALI + STA +/- EZE vs PLA + STA +/- EZE).

Wnioskodawca nie wykonał porównania pośredniego argumentując to heterogenicznością badań. Ze względu na wnioskowane włączenie produktów Repatha do programu lekowego, w którym obecnie finansowany jest produkt Praluent (alirokumab), porównanie skuteczności tych terapii ma istotne znaczenia dla oceny zasadności objęcia refundacją wnioskowanej technologii.

Agencja zwraca uwagę, że w przeglądzie systematycznym Toth 2017, przeprowadzono metaanalizę sieciową badań dotyczących skuteczności EVO i innych terapii stosowanych w leczeniu zaburzeń lipidowych w hiperlipidemii (populacja szersza niż HeFH). Metaanaliza wykazała istotną różnicę w redukcji LDL-C dla porównania ewolokumabu z alirokumabem na korzyść ewolokumabu. Założenie o podobnej skuteczności EVO vs ALI jest w świetle tych dowodów założeniem konserwatywnym, z drugiej strony jednak zmniejsza wiarygodność założenia wnioskodawcy o analogicznej skuteczności i bezpieczeństwie leków z grupy PCSK9i wynikającą z tzw. efektu klasy.

Ze względu na brak bezpośrednich i pośrednich badań porównujących EVO vs ALI, wnioskowanie o zbliżonej skuteczności i bezpieczeństwie tych technologii obarczone jest znaczną niepewnością, zwłaszcza przy założeniu stosowania wymienionych leków w dożywotnim horyzoncie czasowym. Najdłuższa mediana okresu obserwacji w badaniach oceniających skuteczność EVO wyniosła 2,2 lata (badanie FOURIER), na podstawie którego wyników założono, że efekt leczenia EVO jest stały w czasie i nie ulega zmniejszeniu. Brak jest aktualnie danych potwierdzających brak różnicowania skuteczności i bezpieczeństwa EVO vs ALI w dłuższym horyzoncie czasowym.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W związku z brakiem raportu z walidacji, analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

## 5.4. Komentarz Agencji

W związku z przyjęciem przez wnioskodawcę założenia o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie ewolokumabu i alirokumabem, zastosowaną techniką analizy ekonomicznej jest analiza minimalizacji kosztów. Ze względu na fakt, 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 porównania kosztów nabycia leków w horyzoncie rocznym.

Średni roczny koszt leczenia jednego chorego ewolokumabem z perspektywy NFZ będzie wynosił [redacted].

Średni roczny koszt leczenia jednego chorego alirokumabem z perspektywy NFZ będzie wynosił 31 626,21 PLN.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, koszty terapii rocznej ewolokumabem są [redacted] od kosztów terapii rocznej alirokumabem:

- [redacted] na rok w przypadku uwzględnienia ceny ewolokumabu [redacted] — tj. [redacted] niż koszty terapii rocznej alirokumabu;
- lub o [redacted] na rok w przypadku uwzględnienia ceny ewolokumabu [redacted], tj. [redacted] niż koszty terapii rocznej alirokumabu.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Pierwotne analizy przełożone przez wnioskodawcę dotyczyły porównania ewolokumabu z kontynuacją dotychczasowej terapii statynami i ezetymibem (oraz z komparatorem dodatkowym: LDL-afereza). AOTMiT w piśmie dotyczącym niespełniania wymagań minimalnych (OT.4331.5.2019.ET.2) zwróciła uwagę, iż wnioskodawca nie porównał się z refundowanym komparatorem jakim jest alirokumab (produkt leczniczy Praluent), który jest dostępny w ramach aktualnie finansowanego programu lekowego B. 101 („Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”). Wnioskowany program lekowy (także zatytułowanym „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”) zakłada, że obok ewolokumabu dla pacjentów dostępny będzie także alirokumab.

Wnioskodawca w ramach uzupełnień wymagań minimalnych przedstawił pismo z odpowiedzią, w której zaktualizował wcześniej przedstawione analizy o komparator w postaci alirokumabu. Poniżej przedstawiono wyniki uwzględniające alirokumab jako komparator podstawowy.

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ewolokumabu (produkty lecznicze Repatha) jako terapii dodanej do leczenia statynami i ezetymibem 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).

##### Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z heFH (>8 punktów w skali DLCN [Dutch Lipid Clinic Network]), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w połączeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l) i spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy<sup>2</sup>.

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz łączna perspektywa płatnika publicznego. Wyniki analizy z perspektywy wspólnej będą identyczne jak wyniki z perspektywy NFZ.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy ( ).

##### Porównywane scenariusze

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

<sup>2</sup> Kwalifikacja do zabiegów LDL-aferezy: LDL-C > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) pomimo stosowania diety i:

- intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach tj.: atorwastatyna 80mg lub rosuwastatyna 40mg, a następnie atorwastatyną 40-80mg lub rosuwastatyną 20-40mg w skojarzeniu z ezetymibem 10mg; stosowanego łącznie przez 6 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc

lub

- intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem 10mg; stosowanego przez łącznie 6 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc,
- lub spełnienie w/w kryteriów w chwili rozpoczęcia leczenia LDL-aferezą (dotyczy pacjentów już leczonych).

- **istniejący**, stanowiący przedłużenie stanu aktualnego, w którym obecnie refundowane technologie medyczne utrzymują obecny status refundacyjny (Praluent refundowany w ramach programu lekowego), natomiast produkty lecznicze Repatha nie podlegają finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu;
- **nowy**, przedstawiający sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktów leczniczych Repatha. Ewolokumabu będzie dostępny dla chorych z populacji dorosłych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

## Koszty

W analizie uwzględniono jedynie koszty leków (ewolokumabu i alirokumabu).

W związku z tym, że alirokumab refundowany jest w ramach programu lekowego oraz podawany jest, tak samo jak ewolokumab, w podaniu podskórnym co 2 tyg., oraz w skojarzeniu z tymi samymi lekami<sup>3</sup>, 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.

W związku z porównywalnym wpływem obu leków na częstość wykonywania zabiegów LDL-aferezy wnioskodawca nie uwzględnił w analizie kosztów zabiegów LDL-aferezy.

## Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Produkty Repatha mają być dostępne w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskowane jest utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (>8 punktów w skali 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), spełniający kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego).

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

Wykrywalność choroby (determinującą wartość odsetka pacjentów z FH świadomych choroby) określono na podstawie danych z publikacji Nordestgaard 2013.

W analizie podstawowej przyjęto stopniowy wzrost wykrywalności hipercholesterolemii rodzinnej w Polsce na poziomie **43% w I roku i 71% w II roku** (odpowiednio jak dla Norwegii i Holandii, zgodnie z badaniem Nordestgaard 2013). Niepewne parametry dotyczące odsetka chorych ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią rodzinną w Polsce testowano w ramach scenariusza maksymalnego (w I roku przyjęto wartość jak dla Norwegii, zgodnie z badaniem Nordestgaard 2013, tj. 71% a w drugim założono 100% wykrywalność w związku z przeprowadzaniem badań w ramach kwalifikacji do programu lekowego). W analizie podstawowej liczbę chorych ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią rodzinną w Polsce oszacowano na

Zgodnie z polskim rejestrem chorych z hipercholesterolemią rodzinną (publikacja z 2018 r.) [Rejestr Kłósiewicz-Latoszek 2018] pomimo intensywnej terapii znacząco podwyższony poziom LDL-C (tj. >160 mg/dl, czyli > 4,1 mmol / l) pozostaje po leczeniu u 14% pacjentów (31 z 222 analizowanych w badaniu). Ponadto u 22,6% chorych

<sup>3</sup> zapisy projektu programu lekowego wskazują, że alirokumab ma być stosowany „w skojarzeniu ze statyną stosowaną razem z ezetymibem”, natomiast brak jest takiego zapisu odnośnie ewolokumabu, pomimo tego, że zarejestrowane wskazania są identyczne w przypadku obydwu leków.

poddawanych terapii maksymalnymi dawkami statyn i EZE pomimo stosowanego leczenia poziom LDL-C utrzymywał się na poziomie powyżej 160 mg/dl (7 z 31 chorych). Odsetki te uwzględniono w szacowaniu populacji docelowej. Na podstawie powyższych danych wielkość populacji docelowej oszacowano na [redacted].

### Rozpowszechnienie

Wnioskodawca oszacował rozpowszechnienie ewolokumabu na podstawie własnych doświadczeń rynkowych skorygowanych o założenia w związku z refundacją alirokumabu (produkt leczniczy Praluent znajduje się na liście refundacyjnej od listopada 2018 r.). W analizie wnioskodawcy założono, że **w I roku** obowiązywania decyzji refundacyjnej dla ewolokumabu rozpowszechnienie stosowania PCSK9i wyniesie [redacted] w analizie podstawowej (co odpowiada [redacted]). Natomiast w ramach scenariusza minimalnego rozpowszechnienie ewolokumabu wśród chorych kwalifikujących się do leczenia przyjęto na **23,0%** w I roku oraz **42,5%** w II roku zgodnie z Analizą Weryfikacyjną dla alirokumabu [AWA OT.4331.7.2017] na podstawie historycznego rozpowszechnienia następujących leków po wprowadzeniu ich refundacji:

- ezetymibu finansowanego w ramach wykazu otwartego m.in. w populacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną (prewencja wtórna lub hipercholesterolemia rodzinna, stężenie LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymujące się pomimo zastosowania terapii statynami);
- leków finansowanych w ramach programu lekowego w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) – uwzględniono skumulowane dane dla wszystkich leków dostępnych w programie;
- riocyguatu finansowanego w ramach programu lekowego w populacji pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH, ang. chronic thromboembolic pulmonary hypertension).

### Udziały w rynku

W sytuacji obecnej (czyli w scenariuszu istniejącym) chorzy leczeni są jedynie alirokumabem (brak refundacji ewolokumabu). W scenariuszu nowym, tj. po wprowadzeniu ewolokumabu do refundacji, nastąpi podział rynku pomiędzy ewolokumab i alirokumab - założono **równy podział rynku pomiędzy te dwa leki**. W efekcie w scenariuszu nowym (wariant podstawowy) ewolokumabem będzie leczonych [redacted] (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.

Tabela 35. Podsumowanie etapów wyliczenia populacji docelowej

Rok	I rok			II rok			Źródło danych
	Min.	Podst.	Max.	Min.	Podst.	Max.	
Liczba chorych z HF	[redacted]			[redacted]			[redacted]
Odsetek chorych ze zdiagnozowaną HeFH	43%		71%	71%		100%	Nordestgaardn 2013 <i>Scenariusz podstawowy:</i> w I roku: jak dla Norwegii (43%); w II roku: jak dla Holandii (71%) <i>Scenariusz maksymalny:</i> w I roku: jak dla Holandii (43%); w II roku: 100% - założenie własne wnioskodawcy
Liczba chorych ze zdiagnozowaną HeFH	[redacted]		[redacted]	[redacted]		[redacted]	
Odsetek chorych z LD L>160 mg/dl pomimo intensywnej terapii	14%			14%			Rejestr Klosiewicz-Latoszek 2018
Liczba chorych z LD L>160 mg/dl pomimo intensywnej terapii	[redacted]		[redacted]	[redacted]		[redacted]	
Odsetek chorych poddawanych terapii maksymalnymi dawkami statyn i EZE (z LDL > 160 mg/dl)	22,6%			22,6%			Rejestr Klosiewicz-Latoszek 2018
<b>Liczba chorych poddawanych terapii maksymalnymi dawkami statyn i EZE (z LDL &gt; 160 mg/dl) – POPULACJA DOCELOWA</b>	[redacted]		[redacted]	[redacted]		[redacted]	
Rozpowszechnienie PCSK9i (EVO, ALI)	23,0%		[redacted]	42,5%		[redacted]	<i>Scenariusz podstawowy:</i> dane wnioskodawcy na

Liczba chorych leczonych PCSK9i (ALI/EVO)							podstawie doświadczeń rynkowych skorygowane o założenia w związku z refundacją alirokumabu <i>Scenariusz minimalny:</i> AWA dla alirokumabu (OT.4331.7.2017)
	Min.	Podst.	Max.	Min.	Podst.	Max.	

EZE – ezetymib, ALI – alirokumab, EVO – ewolokumabu

### Podsumowanie kosztowych parametrów modelu

Tabelaryczne zestawienie parametrów modelu, na podstawie których dokonano oszacowań wydatków płatnika publicznego w wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet, zamieszczono poniżej.

Tabela 36. Zestawienie tabelaryczne danych wejściowych analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy)

Parametr		Wartość			Źródło	
<b>Liczebność populacji docelowej</b>						
<b>Roczna liczebność populacji docelowej, kwalifikującej się do zastosowania ewolokumabu</b>		(Rok 1) (Rok 2) <i>wariant podst. (wariant min-wariant max)</i>			Wyliczone zgodnie z założeniami wnioskodawcy (dokładne wyliczenia w tabeli na początku rozdziału)	
<b>Rozpowszechnienie</b>						
<b>Ewolokumabu</b>		50,0% (Rok 1, Rok 2)			Założenie własne wnioskodawcy	
<b>Alirokumab</b>		50,0% (Rok 1, Rok 2)				
<b>Koszty jednostkowe</b>						
<b>Repatha</b>	Koszt opakowania dla płatnika [PLN]	Repatha, 140 mg 1 wstrzykiwacz	CZN	CHB	Propozycja wnioskodawcy	
		Repatha, 140 mg 2 wstrzykiwacze				
	Liczba opakowań/rok	Repatha, 140 mg 1 wstrzykiwacz				Zgodnie z ChPL Repatha – tj. 140 mg ewolokumabu raz na 2 tygodnie
		Repatha, 140 mg 2 wstrzykiwacze				
Roczny koszt dla płatnika [PLN]						
<b>Praluent*</b>			CZN	CHB		
	Koszt opakowania dla płatnika [PLN]	Praluent, 150 mg 2 wstrzykiwacze	2 137,97	2 424,46		
	Liczba opakowań/rok	Praluent, 150 mg 2 wstrzykiwacze	13,04			
	Roczny koszt dla płatnika [PLN]	Praluent, 150 mg 2 wstrzykiwacze	31 626,21		Aktualne Obwieszczenie MZ	

CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto

\*

### Komentarz Agencji:

Zgodnie z AWA OT.4331.7.2017 wnioskowana cena zbytu netto produktu Praluent (alirokumab), 150 mg/ml, 2 wstrzykiwacze

W związku z czym odstąpiono od wykonywania obliczeń własnych.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi [redacted]. W scenariuszu istniejącym żaden z pacjentów nie otrzymuje ewolokumabu w ramach programu lekowego.

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym jest analogiczna do uwzględnionej w scenariuszu istniejącym. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących ewolokumab wynosi [redacted] w roku I i [redacted] w roku II.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono poniżej.

**Tabela 37. Wyniki dla scenariusza podstawowego (perspektywa NFZ).**

	I rok [redacted]	II rok [redacted]
<b>Scenariusz istniejący – 100% ALI, 0% EVO, n</b>	[redacted]	[redacted]
- koszt EVO, PLN	0	0
- koszt ALI, PLN	[redacted]	[redacted]
<b>- ŁĄCZNIE, PLN</b>	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy - 50% ALI, 50% EVO, n</b>	[redacted]	[redacted]
- koszt EVO, PLN	[redacted]	[redacted]
- koszt ALI, PLN	[redacted]	[redacted]
<b>- ŁĄCZNIE, PLN</b>	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz inkrementalny, PLN*</b>	[redacted]	[redacted]
- koszt EVO, PLN	[redacted]	[redacted]

n – liczba chorych leczonych ALI/EVO; [redacted]



### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca oszacował wielkość populacji docelowej na podstawie danych literaturowych (w tym rejestrze Kłosiewicz-Latoszek 2018) oraz [redacted].
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Założenie własne wnioskodawcy – przejęcie przez ewolokumab 50% rynku (równy podział rynku pomiędzy EVO i ALI).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Brak aktualnie danych NFZ dotyczących programu lekowego w ramach, którego refundowany jest alirokumab.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	–
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono wariant minimalny i maksymalny.

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Model działa prawidłowo. Niepewność wiąże się z brakiem danych pozwalających jednoznacznie oszacować liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku.

#### Ograniczenia wg wnioskodawcy:

- „Wśród zidentyfikowanych ograniczeń analizy znajduje się brak jednoznacznych opublikowanych danych dotyczących przewidywanej liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem w ramach analizowanego wskazania refundacyjnego. Przy czym jest to naturalne dla bardzo precyzyjnie zdefiniowanych populacji chorych.”

- [redacted]

**Komentarz Agencji:**

Powyżej przedstawiono wybrane ograniczenia z pierwotnej analizy wpływu na budżet (w którym porównywano ewolokumab z kontynuacją dotychczasowej terapii statynami i ezetymibem oraz z komparatorem dodatkowym: LDL-aferezą).

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:****6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości****Scenariusz minimalny****Tabela 39. Wyniki dla scenariusza minimalnego (perspektywa NFZ).**

	I rok [redacted]	II rok [redacted]
<b>Scenariusz istniejący – 100% ALI, 0% EVO, n</b>	[redacted]	[redacted]
- koszt EVO, PLN	0	0
- koszt ALI, PLN	[redacted]	[redacted]
<b>- ŁĄCZNIE, PLN</b>	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy - 50% ALI, 50% EVO, n</b>	[redacted]	[redacted]
- koszt EVO, PLN	[redacted]	[redacted]
- koszt ALI, PLN	[redacted]	[redacted]
<b>- ŁĄCZNIE, PLN</b>	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz inkrementalny, PLN*</b>	[redacted]	[redacted]
- koszt EVO, PLN	[redacted]	[redacted]

n – liczba chorych leczonych ALI/EVO; [redacted]

**Scenariusz maksymalny****Tabela 40. Wyniki dla scenariusza maksymalnego (perspektywa NFZ).**

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

<b>Scenariusz nowy - 50% ALI, 50% EVO, n</b>		
- koszt EVO, PLN		
- koszt ALI, PLN		
<b>- ŁĄCZNIE, PLN</b>		
<b>Scenariusz inkrementalny, PLN*</b>		
- koszt EVO, PLN		

n – liczba chorych leczonych ALI/EVO;

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych ze względu na brak danych NFZ dotyczących programu lekowego B. 101 („Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”) oraz brak danych umożliwiających bardziej wiarygodne oszacowanie populacji docelowej.

## 6.4. Komentarz Agencji

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z heFH (>8 punktów w skali DLCN [Dutch Lipid Clinic Network]), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w połączeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l) i spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy.

Wnioskowane jest stosowanie preparatów Repatha (ewolokumab) bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”. Obecnie alirokumab jest refundowany w ww. programie lekowym, do którego wnioskowane jest dołączenie ewolokumabu.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu terapii ewolokumabem ze środków publicznych, prognozowane

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

W związku z wykazanymi oszczędnościami w (zaktualizowanej w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych) analizie wpływu na budżet wnioskodawca nie przeprowadził analizy racjonalizacyjnej.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

- Zapisy projektu programu lekowego wskazują, że alirokumab ma być stosowany „w skojarzeniu ze statyną stosowaną razem z ezetymibem”, natomiast brak jest takiego zapisu odnośnie ewolokumabu, pomimo tego, że zarejestrowane wskazania są identyczne w przypadku obydwu leków:

	Zarejestrowane wskazanie odpowiadające wnioskowanemu
<b>ChPL Repatha</b>	<p>Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo</li> <li>w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.</li> </ul>
<b>ChPL Praluent</b>	<p>Produkt leczniczy Praluent jest wskazany do stosowania u dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub z dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu ze statyną lub ze statyną stosowaną razem z innymi lekami hipolipemizującymi, u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowych wartości stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) po zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny, lub</li> <li>w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.</li> </ul>

- Wątpliwość budzi tytuł zaproponowanego programu lekowego "Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)", gdzie jednoznacznie wskazany został kod ICD-10, w ramach którego ma być rozliczane oceniane świadczenie. Niemożliwe jest jednak zidentyfikowanie świadczeń aktualnie finansowanych w kodzie ICD-10 E78.01, ponieważ kod ten nie istnieje w klasyfikacji ICD-10 obowiązującej obecnie w Polsce<sup>4</sup>. Funkcjonowanie programu lekowego, który ma być rozliczany w ramach nieistniejącego w Polsce kodu ICD-10 E78.01 może się wiązać z trudnościami dla NFZ.

<sup>4</sup> Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – X Rewizja, Tom I, wydanie 2008. © Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia 2012. [https://csioz.gov.pl/fileadmin/user\\_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi\\_56a8f5a554a18.pdf](https://csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf)

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktów leczniczych Repatha (evolokumab) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – NICE, <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – SMC, <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – AWMSG, <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – NCPE, <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – CADTH, <http://www.cadth.ca/>
- Francja – HAS, <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – IQWiG, <https://www.iqwig.de/>
- Australia – PBAC, <http://www.health.gov.au>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.04.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Repatha, evolokumab.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych z ograniczeniami (NICE 2016, SMC 2017, HAS 2018, CADTH 2015 i 2018) i 4 rekomendacji negatywnych (NCPE 2016 i 2018; IQWiG 2015 i 2018). Większość rekomendacji (także pozytywnych) zwraca uwagę na konieczność poprawy efektywności kosztowej (np. rekomendacja CADTH z 2018 r. warunkuje refundację redukcją ceny o  $\geq 90\%$ ). Rekomendacje pozytywne warunkują refundację ściśle określonym poziomem LDL-C (np. NICE 2016 i SMC 2017:  $> 190$  mg/dl lub  $> 135$  mg/dl w przypadku CVD, CADTH 2017:  $\geq 70$  mg/dl).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla evolokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej**

Organizacja, rok: wskazanie	Treść rekomendacji
<p><b>NICE 2016:</b> Hipercholesterolemia pierwotna lub dyslipidemia mieszana</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami (2016):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ograniczenie do dawki evolokumabu 140 mg co 2 tyg.</li> <li>• W leczeniu HeFH, gdy stężenie LDL-C utrzymuje się na poziomie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>&gt;5,0</math> mmol/l (190 mg/dl) lub</li> <li>○ <math>&gt;3,5</math> mmol/l (135 mg/dl) w przypadku występowania choroby sercowo-naczyniowej pomimo zastosowania maksymalnej tolerowanej terapii obniżającej stężenie lipidów u pacjentów z HeFH;</li> </ul> </li> <li>• (W leczeniu pierwotnej nierodzinnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii, gdy stężenie LDL-C utrzymuje się na poziomie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>&gt;4,0</math> mmol/l (155 mg/dl) w przypadku wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego lub <math>&gt;3,5</math> mmol/l (135 mg/dl) w przypadku bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.)</li> </ul> </li> <li>• Redukcja ceny preparatu w ramach <i>patient access scheme</i> (PAS).</li> </ul>
<p><b>SMC 2017:</b> Terapia dodana do diety i maksymalnych tolerowalnych dawek statyn (<math>\pm</math> inne leki hipolipemizujące) u dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub dyslipidemią mieszaną</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami (2017):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do stosowania przez specjalistów w dawce 140 mg co 2 tyg. tylko u pacjentów z wysokim ryzykiem CVD: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HeFH i LDL-C <math>\geq 5,0</math> mmol/l (<math>\geq 193</math> mg/dl) jako prewencja pierwotna,</li> <li>○ HeFH i LDL-C <math>\geq 3,5</math> mmol/l (<math>\geq 135</math> mg/dl) jako prewencja wtórna,</li> <li>○ wysokie ryzyko z powodu wcześniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych i LDL-C <math>\geq 4,0</math> mmol/l (<math>\geq 155</math> mg/dl),</li> <li>○ pacjenci z nawracającą chorobą sercowo-naczyniową lub postacią wielonaczyniową i <math>\geq 3,5</math> mmol/l.</li> </ul> </li> <li>• Rekomendacja SMC bierze pod uwagę <i>Patient Access Scheme</i> (PAS), który poprawia efektywność kosztową leku.</li> </ul>
<p><b>AWMSG 2015:</b> Terapia dodana do diety i maksymalnych tolerowalnych dawek statyn (<math>\pm</math> inne leki hipolipemizujące) u dorosłych pacjentów z</p>	<p><b>Brak oceny w HeFH (2015)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt spełnia kryteria wykluczenia z oceny AWMSG z powodu oceny NICE – dotyczy pierwotnej hipercholesterolemii (HeFH lub nierodzinna) lub mieszanej dyslipidemii.</li> </ul>

<p>hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub dyslipidemią mieszaną</p>	
<p><b>NCPE 2016 i 2018:</b> Hipercholesterolemia pierwotna (heterozygotyczna rodzinna i nierodzinną) lub dyslipidemia mieszana</p>	<p><b>Rekomendacja negatywna (2016 i 2018)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ewolokumab nie jest efektywny kosztowo we wnioskowanych wskazaniach.</li> </ul>
<p><b>HAS 2018:</b> Hipercholesterolemia pierwotna (heterozygotyczna rodzinna i nierodzinną) lub dyslipidemia mieszana i homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami (2018)</b> Repatha to terapia „trzeciej linii” (<i>3rd intention treatment</i>), która może być stosowana w połączeniu ze zoptymalizowaną terapią obniżającą poziom lipidów tylko u pacjentów, którzy pomimo stosowania diety i zmiany stylu życia (<i>lifestyle and dietary measures</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mają bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowym - pacjenci z pierwotną hipercholesterolemią lub mieszaną dyslipidemią, z wywiadem zawału mięśnia sercowego, udarem niekrwotocznym i / lub objawową chorobą tętnic obwodowych (prewencja wtórna) i niekontrolowanym (LDL-c <math>\geq 0,7</math> g / l) pomimo zoptymalizowanego leczenia obejmującego co najmniej jedną statynę w maksymalnej tolerowanej dawce;</li> <li>z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną niedostatecznie kontrolowaną za pomocą zoptymalizowanego leczenia; wymagającą leczenia LDL-aferezą.</li> </ul> <p>W innych sytuacjach, z powodu braku danych klinicznych, Repatha nie odgrywa roli w strategii terapeutycznej.</p>
<p><b>CADTH 2017:</b> Terapia dodana do diety i maksymalnych tolerowalnych dawek statyn u dorosłych pacjentów z HeFH lub kliniczną miażdżycą układu sercowo-naczyniowego wymagających dalszego obniżania stężenia LDL-C</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami (2017)</b> Kryteria refundacji (spełnienie kryteriów włączenia do badania FOURIER):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wykryta choroba sercowo-naczyniowa i wysokie ryzyko przyszłych zdarzeń,</li> <li>LDL-C <math>\geq 1,8</math> mmol/l (70 mg/dl) lub nie-HDL-C <math>\geq 2,6</math> mmol/l (100 mg/dl) i</li> <li>przyjmowanie maksymalnych tolerowanych dawek statyn.</li> </ul> <p>Warunki refundacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Redukcja ceny o <math>\geq 90\%</math>.</li> </ul>
<p><b>CADTH 2015:</b> Terapia dodana do diety i maksymalnych tolerowalnych dawek statyn u dorosłych pacjentów z HeFH wymagających dalszego obniżania stężenia LDL-C</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami (2015)</b> Kryteria kliniczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzona diagnoza HeFH</li> <li>brak osiągnięcia założonego celu terapii zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi (tj. 2,0 mmol/l [77 mg/dl])</li> <li>przyjmowanie optymalnego tolerowanego leczenia standardowego (zwykle statyny w połączeniu z ezetem bem lub bez niego)</li> </ul> <p>Warunki refundacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Koszt schematu dawkowania 420 mg co mies. nie powinien przekraczać kosztu schematu dawkowania 140 mg co 2 tyg.</li> </ul>
<p><b>IQWiG 2018:</b> pierwotna hipercholesterolemia (heterozygotyczna rodzinna i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią</p>	<p><b>Rekomendacja negatywna (2018 – ponowna ocena w związku z nowymi dowodami naukowymi):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ograniczenia dodanego badania FOURIER – brak gwarancji, że chorzy otrzymali wcześniej leczenie maksymalnymi dawkami statyn oraz niewłaściwy komparator; brak dowodów naukowych. Zbyt krótki okres obserwacji w badaniu APHERESE.</li> </ul>
<p><b>IQWiG 2015:</b> hipercholesterolemia lub dyslipidemia mieszaną oraz homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną</p>	<p><b>Rekomendacja negatywna (2015):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie wykazano dodatkowej korzyści stosowania ewolokumabu w populacjach pacjentów, u których nie osiąga się celu terapeutycznego pomimo: stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn oraz w przypadku pacjentów, u których statyny nie są właściwą opcją terapeutyczną, a także w grupie chorych, którzy wyczerpali już wszystkie dostępne opcje farmakologiczne. Populacja wnioskowana nie pokrywała się z populacją badaną. Zbyt krótki okres obserwacji w badaniach</li> </ul>

**NICE** – National Institute for Health and Care Excellence; **SMC** - Scottish Medicine Consortium; **AWMSG** - All Wales Medicines Strategy Group; **NCPE** - National Centre for Pharmacoeconomics; **HAS** – Haute Autorité de Santé; **CADTH** - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	
Austria	100%	[Redacted]	[Redacted]
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	100%	[Redacted]	[Redacted]
<b>Estonia</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy



Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	
Grecja	100%	[Redacted]	[Redacted]
Hiszpania	100%	[Redacted]	[Redacted]
Holandia	100%	[Redacted]	[Redacted]
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	100%	[Redacted]	[Redacted]
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	100%	[Redacted]	[Redacted]
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	
Szwecja	100%		
<b>Węgry</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>.

Źródło: wnioski refundacyjne [19.10.2018 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkty lecznicze Repatha są finansowane w 8 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). We wszystkich krajach w których lek jest refundowany (Austria, Dania, **Grecja**, Hiszpania, Holandia, Islandia, Norwegia i Szwecja)

Szczegółowe warunki refundacji oraz przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.02.2019 r., znak PLR.4600.3917.2018.22.JK (data wpływu do AOTMiT 15.02.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych **Repatha (ewolokumab)** w ramach programu leków „**Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)**”.

### Alternatywne technologie medyczne

W niniejszej AWA jako główny komparator przyjęto alirokumab – lek z tej samej grupy inhibitorów PCSK9 do których należy wnioskowana technologia. Należy podkreślić, że alirokumab jest obecnie refundowany w programie lekowym, do którego wnioskowane jest dołączenie ewolokumabu.

W pierwotnych analizach HTA przedstawionych przez wnioskodawcę, jako podstawowy komparator wskazano kontynuację dotychczasowego leczenia statynami i ezetymibem (najlepsze leczenie wspomagające). Ze względu na włączenie na listę leków refundowanych preparatu Praluent (alirokumab), który 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), Agencja wystąpiła do wnioskodawcy o uzupełnienie analiz i przedstawienie porównania z aktualnie refundowanym komparatorem - alirokumabem.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonej strategii wyszukiwania w uzupełnionej analizie klinicznej, nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo EVO z ALI.

Ostatecznie, wnioskodawca nie przedstawił wyników porównania pośredniego argumentując to heterogenicznością badań. Ocenę skuteczności ewolokumabu i alirokumabu przedstawiono w oparciu o zestawienie wyników badań RUTHERFORD-2 oraz ODYSSEY High FH.

- Wpływ na redukcję poziomu LDL-c

Wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników z 2 badań: RUTHERFORD-2 oraz ODYSSEY HIGH FH.

W badaniu RUTHERFORD-2,

W badaniu ODYSSEY High FH różnica efektu w przypadku redukcji poziomu LDL-C względem wartości początkowych pomiędzy grupą alirokumabu oraz grupą placebo po 24 tygodniach obserwacji wyniosła -39,1% (-45,7% vs -6,6%), tj. -75,3 mg/dl (-90,8 mg/dl vs -15,5 mg/dl), a po 12 tygodniach -40,3% (-46,9% vs -6,6%).

Badanie FOURIER było badaniem klinicznym z randomizacją, którego głównym celem było zbadanie wpływu stosowania ewolokumabu na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych.

#### Wyniki FOURIER

##### Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Odsetek chorych, u których raportowano wystąpienie pierwszorzędnego 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 [0,79; 0,92]).

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 [0,73; 0,88]).

W badaniu FOURIER nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w zakresie zgonów z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności ogólnej.

### Główne ograniczenia:

Ze względu na wnioskowane włączenie produktów Repatha do programu lekowego, w którym obecnie finansowany jest produkt Praluent (alirokumab), porównanie skuteczności tych terapii ma istotne znaczenia dla oceny zasadności objęcia refundacją wnioskowanej technologii.

- Wnioskodawca w niejasny sposób określił kryteria włączenia do przeglądu. W analizie klinicznej używane są sformułowania o „*braku badań formalnie włączonych do analizy*”, na podstawie których wnioskodawca przeprowadza próbę porównania ewolokumabu i alirokumabu. Mimo niejasności w opisie wnioskodawcy, Agencja zdecydowała się przedstawić charakterystykę badań, na podstawie których wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników skuteczności EVO vs ALI.
- Nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ewolokumabu z alirokumabem w populacji odpowiadającej kryteriom włączenia do programu lekowego.
- Wnioskodawca przyjął założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie ewolokumabu i alirokumabu w oparciu o zestawienie wyników badań RUTHERFORD-2 oraz ODYSSEY High FH. Brak pośredniego porównania EVO vs ALI należy traktować jako istotne ograniczenie analizy klinicznej.
- Wnioskodawca nie przedstawił metodologii przeprowadzenia porównania pośredniego EVO vs ALI. W uzupełnieniach do analizy klinicznej nie przedstawiono analizy wykonalności polegającej na ocenie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego wraz ze szczegółową charakterystyką zidentyfikowanych źródeł klinicznej i statystycznej heterogeniczności/homogeniczności pomiędzy badaniami.

Dane wykorzystane przez wnioskodawcę w zestawieniu wyników dotyczące badania RUTHERFORD-2 pochodziły z nieopublikowanych, wewnętrznych danych wnioskodawcy

### Analiza bezpieczeństwa

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EVO i PLA w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EVO i PLA w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia.

W żadnej z grup nie raportowano zgonów ani przeciwciał wiążących.

Spośród innych zdarzeń niepożądanych, metaanaliza wyników badań wykazała jedynie istotnie statystycznie częstsze występowanie słuczeń w grupie EVO niż PLA.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W związku z przyjęciem przez wnioskodawcę założenia o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie ewolokumabu i alirokumabem, zastosowaną techniką analizy ekonomicznej jest analiza minimalizacji kosztów. Ze względu na fakt, 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 porównania kosztów nabycia leków w horyzoncie rocznym.

Średni roczny koszt leczenia jednego chorego ewolokumabem z perspektywy NFZ będzie wynosił

Średni roczny koszt leczenia jednego chorego alirokumabem z perspektywy NFZ będzie wynosił 31 626,21 PLN.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, koszty terapii rocznej ewolokumabem są od kosztów terapii rocznej alirokumabem:

- na rok w przypadku uwzględnienia ceny ewolokumabu — tj. niż koszty terapii rocznej alirokumabu;
- lub o na rok w przypadku uwzględnienia ceny ewolokumabu, tj. niż koszty terapii rocznej alirokumabu.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z heFH (>8 punktów w skali DLCN [Dutch Lipid Clinic Network]), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w połączeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l) i spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy.

Wnioskowane jest stosowanie preparatów Repatha (ewolokumab) bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu terapii ewolokumabem ze środków publicznych, prognozowane

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Przedstawione w Rozdziale 8 niniejszej AWA.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych z ograniczeniami (NICE 2016, SMC 2017, HAS 2018, CADTH 2015 i 2018) i 4 rekomendacji negatywnych (NCPE 2016 i 2018; IQWiG 2015 i 2018). Większość rekomendacji (także pozytywnych) zwraca uwagę na konieczność poprawy efektywności kosztowej (np. rekomendacja CADTH z 2018 r. warunkuje refundację redukcją ceny o  $\geq 90\%$ ). Rekomendacje pozytywne warunkują refundację ściśle określonym poziomem LDL-C (np. NICE 2016 i SMC 2017: > 190 mg/dl lub > 135 mg/dl w przypadku CVD, CADTH 2017: 70 mg/dl).

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

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

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Nie odnaleziono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

## 14. Źródła

Badania pierwotne		
ODYSSEY HIGH FH	Ginsberg 2016	Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Lorenzato C, Pordy R, Stroes E. (2016) Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. <i>Cardiovasc. Drugs Ther.</i> 30(1573–7241 (Electronic)):473–483.
	Ginsberg 2016 supp	Supplement: Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher; Henry N. Ginsberg
RUTHERFORD-1	Raal 2012	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. <i>Circulation.</i> 2012 Nov 13;126(20):2408-17.
RUTHERFORD-2	Raal 2015	Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, Cariou B, Gouni-Berthold I, Somaratne R, Bridges I, Scott R, Wasserman SM, Gaudet D; RUTHERFORD- Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet.</i> 2015 Jan 24;385(9965):331-40.
FOURIER	Sabatine 2017	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. <i>N Engl J Med.</i> 2017 May 4;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. Epub 2017 Mar 17.
OSLER	Hovingh 2017	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. <i>J Clin Lipidol.</i> 2017 Nov - Dec;11(6):1448-1457.
Shah 2017		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. <i>Lipids Health Dis.</i> 2017 Jan 23;16(1):19.
Toth 2017		Toth PP, Worthy G, Gandra SR, Sattar N, Bray S, Cheng LI, Bridges I, Worth GM, Dent R, Forbes CA, Deshpande S, Ross J, Kleijnen J, Stroes ESG. Systematic Review and Network Meta-Analysis on the Efficacy of Evolocumab and Other Therapies for the Management of Lipid Levels in Hyperlipidemia. <i>J Am Heart Assoc.</i> 2017 Oct 2;6(10).
Problem zdrowotny		
Szczeklik 2015		P. Gajewski, Interna Szczeklika 2015 Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2015
IAS 2014		Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia—full report. <i>J Clin Lipidol.</i> 2014 Jan-Feb;8(1):29-60.
SFEL 2013		Rynkiewicz A., Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. <i>Kardiologia Polska</i> 2013; 71, 1: 107–111
PTK/PGR 2012		Wożakowska-Kapłon B. et al. Zalecenia postępowania w dyslipidemii – propozycje algorytmu dla lekarzy rodzinnych. <i>Forum Medycyny Rodzinnej</i> 2012; 6(6): 261-282.
Rekomendacje kliniczne		
PTL/KLRwP/PTK 2016		Banach M, Jankowski P, Józwiak J, Cybulska B. (2016) Wytyczne PTL/KLRwP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016 <i>Lekarz POZ</i> , 2(4), pp.254-300.
PTK 2016		Cybulska B, Gaciong Z, Hoffman P, Jankowski P. (2016) Ciężka hipercholesterolemia — kiedy stosować inhibitory proproteinowej konwertazy subtilizyny/kexiny 9 (inhibitory PCSK9)? Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. <i>Kardiologia Polska</i> 74(4):394–8.
IAS 2016		Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, Baum SJ, Catapano AL, Chapman MJ, Defesche JC, Folco E, Freiburger T, Genest J, Hovingh GK, Harada-Shiba M, i in. (2016) Defining severe familial hypercholesterolemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 4(10):850–61.



<b>ESC/EAS 2016</b>	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. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Miazdźcowego (EAS) do spraw leczenia zaburzeń lipidowych. Dokument opracowano przy szczególnym udziale European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). Tłumaczenie: Jędrus k P. Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. Kardiologia Polska 2016; 74, 11: 1234–318.
<b>NICE 2017</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence. Familial hypercholesterolaemia: identification and management   Guidance and guidelines   <a href="https://www.nice.org.uk/search?q=hypercholesterolemia">https://www.nice.org.uk/search?q=hypercholesterolemia</a>
<b>AACE 2017</b>	Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DSH, Mechanick JL, Pessah-Pollack R, Wyne K, Smith D, Brinton EA, Fazio S, Davidson M. 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
<b>Pozostałe publikacje</b>	
ChPL Repatha	Charakterystyka Produktu Leczniczego Repatha <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/repatha">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/repatha</a>
ChPL Praluent	Charakterystyka Produktu Leczniczego Praluent <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/praluent">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/praluent</a>
<b>Analiza wpływu na budżet</b>	
<b>Nordestgaard 2013</b>	Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, i in. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal. 2013; 34(45):3478–3490a.
<b>AWA OT.4331.7.2017</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. 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.
<b>ECONOMEDICA DYSLIPIDEMIA 2015</b>	Economedica Dyslipidemia 2015: wybrane wyniki badania.
<b>Rejestr Kłosiewicz-Latoszek 2018</b>	Kłosiewicz-Latoszek L, Cybulska B, Białobrzaska-Paluszkiwicz J, Jagielska A, Janowska J, Danowska D, Reguła A, Stronawska-Woźniak M. Clinical management of heterozygous familial hypercholesterolemia in a Polish outpatient metabolic clinic: a retrospective observational study. Arch Med Sci. 2018 Aug;14(5):962-970. doi: 10.5114/aoms.2017.71855. Epub 2017 Nov 30.
<b>Rekomendacje refundacyjne</b>	
<b>NICE 2016</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence. Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta394/resources/evolocumab-for-treating-primary-hypercholesterolaemia-and-mixed-dyslipidaemia-pdf-82602910172869">https://www.nice.org.uk/guidance/ta394/resources/evolocumab-for-treating-primary-hypercholesterolaemia-and-mixed-dyslipidaemia-pdf-82602910172869</a> , <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/TA394/chapter/1-Recommendations">https://www.nice.org.uk/guidance/TA394/chapter/1-Recommendations</a>
<b>SMC 2017</b>	Scottish Medicines Consortium. evolocumab 140mg solution for injection in pre-filled pen (Repatha Sureclick) or pre-filled syringe (Repatha PFS) SMC No. (1148/16). Re-submission. 13 January 2017. <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/evolocumab_Repatha_Resubmission_FINAL_Jan_2017_f_or_website.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/evolocumab_Repatha_Resubmission_FINAL_Jan_2017_f_or_website.pdf</a> ; <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/evolocumab-repatha-resubmission-114816/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/evolocumab-repatha-resubmission-114816/</a>
<b>AWMSG 2015</b>	All Wales Medicines Strategy Group. Evolocumab (Repatha). Reference No. 1952. <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1952">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1952</a>
<b>AWMSG 2016</b>	All Wales Medicines Strategy Group. Evolocumab (Repatha). Reference No. 2866. <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2866">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2866</a>
<b>NCPE 2016</b>	National Centre for Pharmacoeconomics. Evolocumab (Repatha). October 2016. <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/evolocumab-repatha/">http://www.ncpe.ie/drugs/evolocumab-repatha/</a>
<b>HAS 2018</b>	REPATHA (evolocumab), anti-PCSK9. Date 05 September 2018. <a href="https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2869374/en/repatha-evolocumab-anti-pcsk9">https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2869374/en/repatha-evolocumab-anti-pcsk9</a>
<b>CADTH 2015</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Evolocumab. Product Line: Common Drug Review. February 19, 2016 <a href="https://www.cadth.ca/repatha">https://www.cadth.ca/repatha</a>
<b>CADTH 2017</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Evolocumab. Product Line: Common Drug Review. November 22, 2017 <a href="https://www.cadth.ca/evolocumab-0">https://www.cadth.ca/evolocumab-0</a>
<b>IQWiG 2015</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A15-38] Evolocumab - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. <a href="https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a15-38-evolocumab-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.6942.html">https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a15-38-evolocumab-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.6942.html</a>
<b>IQWiG 2018</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A15-38] Evolocumab - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. <a href="https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a18-19-evolocumab-primary-hypercholesterolaemia-or-mixed-dyslipidaemia-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v-new-scientific-findings.9392.html">https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a18-19-evolocumab-primary-hypercholesterolaemia-or-mixed-dyslipidaemia-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v-new-scientific-findings.9392.html</a>

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego. Ewolokumab (Repatha) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. [REDACTED] HealthQuest; Warszawa 2018
- Zał. 2. Analiza kliniczna. Ewolokumab (Repatha) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. [REDACTED] HealthQuest; Warszawa 2018
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna. Ewolokumab (Repatha) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. [REDACTED] HealthQuest; Warszawa 2018
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Ewolokumab (Repatha) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. [REDACTED] HealthQuest; Warszawa 2018
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna. Ewolokumab (Repatha) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. [REDACTED] HealthQuest; Warszawa 2018
- Zał. 6. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. Ewolokumab (Repatha) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. [REDACTED] HealthQuest; Warszawa, kwiecień 2019.