



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Repatha (ewolokumab)  
w ramach programu lekowego:**

"Leczenie pacjentów z

"

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.57.2019

Data ukończenia: 05.12.2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AACE</b>	Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych (ang. American Association of Clinical Endocrinologists)
<b>ACC</b>	Amerykańskie Kolegium Kardiologiczne (ang. American College of Cardiology)
<b>ACE</b>	Amerykańskie Kolegium Endokrynologiczne (ang. American College of Endocrinology)
<b>ACEI</b>	Inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting-enzyme inhibitor)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHA</b>	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. American Heart Association)
<b>AK</b>	analiza kliniczna
<b>ALI</b>	Ostre niedokrwienie kończyn (ang. acute limb ischemia)
<b>ApoB</b>	apolipoproteina B (ang. apolipoprotein B)
<b>AR</b>	analiz racjonalizacyjna
<b>ASA</b>	Amerykańskie Towarzystwo Udarowe (ang. American Stroke Association)
<b>ASCVD</b>	miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. atherosclerotic cardiovascular disease)
<b>AW</b>	analiza wrażliwości
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>CAD</b>	choroba wieńcowa (ang. coronary artery disease)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CCS</b>	Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. Canadian Cardiovascular Society)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CV</b>	sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular)
<b>CVD</b>	choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. cardiovascular diseases)
<b>CVE</b>	CVE zdarzenia CV (CV events)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (European Article Number)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESC</b>	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. European Society of Cardiology)
<b>EWO</b>	ewolokumab
<b>EZE</b>	ezetym b
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HDL</b>	lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. high-density lipoprotein)
<b>HDL-C</b>	cholesterol frakcji o wysokiej gęstości (ang. high-density lipoprotein cholesterol)
<b>HeFH</b>	heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. heterozygous familial hypercholesterolemia)
<b>HMG-CoA</b>	3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A
<b>HoFH</b>	homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. homozygous familial hypercholesterolaemia)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>IAS</b>	Międzynarodowe Towarzystwo Miażdżycowe (ang. International Atherosclerosis Society)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IS</b>	udar niedokrwienny (ang. ischemic stroke)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDL</b>	lipoproteina o niskiej gęstości (low density lipoprotein)
<b>LDL-C</b>	cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein cholesterol)
<b>LDL-R</b>	receptor dla lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein receptor)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MALE</b>	poważne zdarzenia niepożądane dotyczące kończyn (ang. major adverse limb events)
<b>MI</b>	zawał serca (ang. myocardial infarction)
<b>MTD</b>	maksymalna tolerowana dawka
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia

<b>MVCAD</b>	wielonaczyniowa choroba wieńcowa (ang. multivessel coronary artery disease)
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OZW</b>	ostre zespoły wieńcowe
<b>PACS</b>	udar obejmujący część przedniego obszaru unaczynienia mózgu (ang. partial anterior circulation syndrome)
<b>PAD</b>	choroba tętnic wieńcowych (ang. peripheral artery disease)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PCI</b>	przełskórna interwencja wieńcowa (ang. percutaneous coronary intervention)
<b>PCSK9</b>	konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexiny 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLB</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PTK</b>	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
<b>PTK SFSN</b>	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne Sekcja Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej
<b>PTL</b>	Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
<b>PWI</b>	obrazowanie perfuzyjne (ang. perfusion-weighted imaging)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<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>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>RT-PA</b>	rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu (ang. recombinant tissue plasminogen activator)
<b>RV</b>	rewaskularyzacja (ang. revascularization)
<b>SAEs</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>SAFE</b>	ang. Stroke Alliance For Europe
<b>SCORE</b>	system metodycznej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. Systematic Coronary Risk Evaluation)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SOC</b>	opieka standardowa (standard of care)
<b>STA</b>	statyny
<b>STEMI</b>	zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. ST-segment elevation myocardial infarction)
<b>SVS</b>	Towarzystwo Chirurgii Naczyniowej (ang. Society for Vascular Surgery)
<b>TC</b>	cholesterol całkowity (ang. total cholesterol)
<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>TG</b>	Trójglicerydy (ang. triglycerides)
<b>TIA</b>	przemijający napad niedokrwienia mózgu (ang. transient ischemic attack)
<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. 2019 poz. 784 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 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)
<b>WDŚ</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>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
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 .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	19
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	19
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 .....	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej .....	26
4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności praktycznej .....	38
4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	40

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	40
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	40
4.3.	Komentarz Agencji .....	42
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>43</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	45
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	50
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	56
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	56
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	57
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	57
5.4.	Komentarz Agencji .....	57
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>59</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	59
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	59
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	60
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	60
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	61
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	62
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	63
6.4.	Komentarz Agencji .....	63
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>64</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>65</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>66</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>68</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>73</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>78</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>80</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>81</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>84</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 03.10.2019 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.643.2019.14.JKB  
PLR.4600.644.2019.15.JKB

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Repatha (evolocumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN: 05909991224370,
    - Repatha (evolocumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz, EAN: 05909991224363.
  - Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie pacjentów z [REDACTED]”
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie w ramach programu lekowego
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- [REDACTED] (opakowanie zawierające 1 wstrzykiwacz)
  - [REDACTED] (opakowanie zawierające 2 wstrzykiwacze)
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

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

---

Wnioskodawca

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

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 03.10.2019 r., znak PLR.4600.643.2019.14.JKB PLR.4600.644.2019.15.JKB (data wpływu do AOTMiT: 03.10.2019 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 2011r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Repatha (evolokumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN: 05909991224370,
- Repatha (evolokumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz, EAN: 05909991224363

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z [REDACTED]

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.11.2019 r., znak OT.4331.57.2019.TG.5. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.12.2019 r. pismem znak AOTM-43/2019 z dnia 02.12.2019r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Analiza problemu decyzyjnego, ewolokumab (Repatha) w leczeniu pacjentów z [REDACTED], Kraków, marzec 2019, wersja: 1.0
- [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Analiza efektywności klinicznej, ewolokumab (Repatha) w leczeniu pacjentów z [REDACTED], Kraków, kwiecień 2019, wersja: 1.0
- [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Analiza ekonomiczna, ewolokumab (Repatha) w leczeniu pacjentów z [REDACTED], Kraków, kwiecień 2019, wersja: 2.0
- [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Analiza wpływu na budżet, ewolokumab (Repatha) w leczeniu pacjentów z [REDACTED], Kraków, kwiecień 2019, wersja: 2.0
- [REDACTED], Analiza racjonalizacyjna, ewolokumab (Repatha) w leczeniu pacjentów z [REDACTED], Kraków, kwiecień 2019, wersja: 1.0
- Uzupełnienie do raportu HTA: Ewolokumab (Repatha) w leczeniu pacjentów z [REDACTED], odpowiedź na pismo AOTMiT – OT.4331.57.2019.TG5, Kraków, listopad 2019



### 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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Repatha (evolokumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN: 05909991224370,</li> <li>Repatha (evolokumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz, EAN: 05909991224363</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	C10AX13 (Inne środki modyfikujące stężenie lipidów)
<b>Substancja czynna</b>	evolokumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	„Leczenie pacjentów z
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Hipercholesterolemia pierwotna i dyslipidemia mieszana u dorosłych</u> Zalecana dawka produktu Repatha to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne.</p> <p><u>Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat</u> Zalecana dawka początkowa produktu Repatha to 420 mg raz w miesiącu. Po 12 tygodniach leczenia, częstość dawkowania może być stopniowo zwiększana do 420 mg raz na 2 tygodnie, jeśli nie została uzyskana odpowiedź istotna klinicznie. U pacjentów, u których wykonywana jest afereza, można rozpocząć leczenie dawką 420 mg podawaną raz na dwa tygodnie w taki sposób, aby schemat dawkowania dopasować do harmonogramu zabiegów aferezy.</p> <p><u>Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego u dorosłych</u> Zalecana dawka produktu Repatha to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</u> U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawkowania, patrz punkt 4.4 - pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</u> U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawkowania, patrz punkt 4.4 - pacjenci z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)</u> U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.</p>
<b>Droga podania</b>	Podanie 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.

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie EMA, aktualnie do obrotu są dopuszczone inne dawki, postacie lub opakowania leku Repatha poza wnioskowanymi:

- Repatha, 140 mg, roztwór do wstrzykiwań, podanie podskórne, ampułko-strzykawka (szklana), 1 ml, wielkość opakowania: 1 ampułkostrzykawka,
- Repatha, 140 mg, roztwór do wstrzykiwań, podanie podskórne, ampułko-strzykawka (szklana) (SureClick), 1 ml, wielkość opakowania: 3 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione,

- Repatha, 140 mg, roztwór do wstrzykiwań, podanie podskórne, ampułko-strzykawka (szklana) (SureClick), 1 ml, wielkość opakowania: 6 (3x2) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych (wielopak),
- Repatha, 420 mg, roztwór do wstrzykiwań, podanie podskórne, wkład (plastikowy), 3,5 ml (120 mg/ml), wielkość opakowania: 1 wkład+1 automatyczny minidozownik,
- Repatha, 420 mg, roztwór do wstrzykiwań, podanie podskórne, wkład (plastikowy), 3,5 ml (120 mg/ml), wielkość opakowania: 3 (3x1) wkłady + 3 (3x1) automatyczne dozowniki (wielopak).

Źródło: ChPL Repatha, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/repatha-epar-all-authorised-presentations\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/repatha-epar-all-authorised-presentations_pl.pdf) (data dostępu: 29.11.2019 r.)

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EMA: 17.07.2015 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana</u></p> <p>Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety:</p> <ul style="list-style-type: none"> <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> <p><u>Postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii</u></p> <p>Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej.</p> <p><u>Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego</u></p> <p>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 zmniejszających stężenie 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 (EMA).
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Tak (okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania).

Źródło: ChPL Repatha

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) był wcześniej dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji. Żadna z ocen nie dotyczyła wprost aktualnie ocenianego wskazania.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

**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 35/2019 z dnia 6 maja 2019 r.</b></p>	<p>„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN: 5909991224370,</li> <li>• Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909991224363,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”. (...)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>„W Stanowiskach nr 166/2015 i 167/2015 z dnia 28 grudnia 2015 Rada Przejrzystości uznała za przedwczesne objęcie refundacją produktów leczniczych Repatha (ewolokumab), ze względu na brak dostatecznych dowodów naukowych w momencie podejmowania decyzji. Na liście leków refundowanych (z 26 października 2018 r.) znajduje się Alirokumab, którego refundację (biorąc pod uwagę pozytywną opinię Rady z dnia 15 stycznia 2018 roku) 17 stycznia 2018 roku rekomendował Prezes Agencji, w ramach programu lekowego:</p> <p>„Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”. Treść proponowanego obecnie programu lekowego dla ewolokumabu jest tożsama z treścią programu dla alirokumabu. (...)”.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 33/2019 z dnia 7 maja 2019 r.</b></p>	<p>„Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)””.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych ewolokumabu we wskazaniu hipercholesterolemia rodzinna.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej w przypadku braku skuteczności statyn zalecają leczenie skojarzone składające się ze statyn oraz innych leków hipolipemizujących, m.in. inhibitorów PCSK9. W tym zakresie wytyczne wymieniają na równi ewolokumab lub alirokumab. Warto zaznaczyć, że alirokumab jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego w tożsamym wskazaniu co wnioskowane i stanowi główny komparator do terapii wnioskowanej.</p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono jedynie zestawienie wyników badań dla porównań: ewolokumab z placebo i alirokumab z placebo. Wyniki poszczególnych badań wskazują, że zarówno ewolokumab jak i alirokumab przynosi korzyści terapeutyczne w zakresie obniżania poziomu cholesterolu u pacjentów. Niemniej jednak wnioskowanie na podstawie przytoczonych danych jest ograniczone. Brak jest porównania bezpośredniego wnioskowanej technologii z komparatorem. Wnioskodawca nie przeprowadził również porównania pośredniego oraz nie przedstawił metodologicznego uzasadnienia dla odstąpienia od jego przeprowadzenia.</p> <p>Warto przy tym również wskazać, że w ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego Toth 2017, który zawierał wyniki porównania pośredniego ewolokumabu z alirokumabem (w populacji szerszej niż wnioskowana). Wyniki przeglądu wskazują na istotną statystycznie różnicę w redukcji LDL-C dla porównania ewolokumabu z alirokumabem na korzyść ewolokumabu.</p> <p>Na podstawie przedstawionych danych wnioskodawca zakłada porównywalną skuteczność ww. terapii, co jest założeniem niepewnym, w świetle braku próby przeprowadzenia porównania pośredniego przez wnioskodawcę oraz wyników przeglądu Toth 2017. (...)”</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 166/2015 z dnia 28.12.2015 r.</b></p>	<p>„Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) (...) 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 sercowonaczyniowym (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 stanowiska:</u></p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 167/2015 z dnia 28.12.2015 r.</b></p>	<p>„Rada uważa, że finansowanie ze środków publicznych leku, który nie posiada istotnych klinicznych dowodów korzystnego działania, jest przedwczesne.</p> <p>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>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 105/2015 z dnia 30 grudnia 2015 r.</b></p>	<p>„Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony, kod EAN:5909991224363,</li> <li>• Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione, kod EAN: 5909991224370,</li> </ul> <p>we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL <math>\geq</math> 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH);</li> <li>• hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL <math>\geq</math> 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP);</li> <li>• hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL <math>\geq</math> 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP)”.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego 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, która stanowi subpopulację dla wskazania hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL <math>\geq</math> 160 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>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• [redacted] (opakowanie zawierające 1 wstrzykiwacz)</li> <li>• [redacted] (opakowanie zawierające 2 wstrzykiwacze)</li> </ul>
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego.
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted] (komentarz znajduje się w podrozdziale 3.1.2.3. ocena analityków Agencji).

<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]
--	------------

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	„Leczenie pacjentów z [redacted]”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	[redacted]

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Omówienie zasadności wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- **wnioskowane wskazanie:** treść wskazania (zapisy programu lekowego) jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.
- **kategoria refundacyjna:** lek dostępny w ramach programu lekowego. Propozycja zgodna z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.
- **przynależność do grupy limitowej:** wnioskuje się o [REDACTED], co na dzień złożenia wniosku jest zgodne z zapisami ustawy refundacyjnej (art. 15). Nie mniej jednak zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, od dnia 1 listopada 2019 r. produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) jest refundowany ze środków publicznych (w ramach programu lekowego *B.101 Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)*) w ramach grupy limitowej 1198.0, *Ewolokumab*.
- **poziom odpłatności:** [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED].
- **RSS:** brak uwag do zaproponowanego mechanizmu RSS.

## 3.2. Problem zdrowotny

### ❖ Zawał mięśnia sercowego, wielonaczyniowa choroba wieńcowa

#### Definicja

Choroba niedokrwienności serca jest szerokim pojęciem, obejmującym wszystkie stany niedokrwienia mięśnia sercowego bez względu na patomechanizm. Choroba wieńcowa obejmuje stany niedokrwienia mięśnia sercowego związane ze zmianami w tętnicach wieńcowych.

#### Klasyfikacja

Podział choroby wieńcowej:

- stabilne zespoły wieńcowe (choroba wieńcowa przewlekła):
  - ✓ dławica piersiowa stabilna
  - ✓ dławica mikronaczyniowa
  - ✓ dławica związana z mostkami mięśniowymi nad tętnicami wieńcowymi
  - ✓ dławica naczynioskurczowa
- ostre zespoły wieńcowe
  - ✓ na podstawie wyjściowego elektrokardiogramu wyróżnia się ostre zespoły wieńcowe:
    - o bez uniesienia odcinka ST
    - o z uniesieniem odcinka ST
  - ✓ na podstawie obrazu klinicznego, wskaźników biochemicznych uszkodzenia mięśnia sercowego i elektrokardiogramu wyróżnia się wśród ostrych zespołów wieńcowych:
    - o niestabilną dławicę piersiową
    - o zawał serca bez uniesienia odcinka ST
    - o zawał serca z uniesieniem odcinka ST
    - o zawał serca nieokreślony
    - o nagły zgon sercowy

Źródło: Szczeklik 2017

## Epidemiologia

Dławica piersiowa może być pierwszym objawem choroby wieńcowej, może też pojawiać się u chorych z wcześniej rozpoznaną chorobą wieńcową po przebytych ostrym zespole wieńcowym lub bez takiego epizodu oraz u chorych po zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej. Zapadalność wynosi 2-4/1 000, a chorobowość 20-40/1 000. Zazwyczaj pojawia się po 40 r.ż. u mężczyzn i 50 r.ż. u kobiet. Częstość występowania dławicy piersiowej w badaniach populacyjnych zwiększa się u obu płci wraz z wiekiem.

Częstość występowania ostrych zespołów wieńcowych w Polsce szacuje się na > 100 000 przypadków rocznie. W 2014 r. hospitalizowano w Polsce około 77 000 chorych, z czego nieco ponad 50% stanowili chorzy z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST. Kobiety stanowią 30-45% chorych z niestabilną dławicą piersiową oraz 25-30% chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST.

Źródło: Szczeklik 2017

## Rokowanie

Roczna śmiertelność w zróżnicowanej populacji chorych ze stabilną dławicą piersiową wynosi 1,2-3,8%, ryzyko zgonu z przyczyn sercowych 0,6-1,4%, a ryzyko zawału serca niezakończonym zgonem – 0,6-2,7%.

Rokowanie jest lepsze u chorych z niestabilną dławicą piersiową (śmiertelność 30-dniowa <2%) niż u chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (śmiertelność 30-dniowa: około 5%). Umieralność chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał serca bez uniesienia odcinka ST) wynosi 12% w ciągu 6 miesięcy. Obserwacje długoterminowe wskazują, że umieralność w tej grupie chorych, w porównaniu do pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, po 4 latach od zdarzenia jest 2-krotnie większa. Przed wprowadzeniem leczenia fibrynolitycznego śmiertelność szpitalna z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST wynosiła średnio 18%. Obecnie z Europy szacuje się, że częstość zgonów w okresie hospitalizacji z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST wynosi 8,4%, a wśród chorych kwalifikujących się do leczenia reperfuzyjnego – 6%.

Źródło: Szczeklik 2017

### ❖ Udar niedokrwienny

## Definicja

Zgodnie z definicją WHO z 1970 r. udar mózgu to nagłe wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, trwających dłużej niż 24 godziny (o ile wcześniej nie doprowadzą do zgonu) i spowodowanych wyłącznie przyczynami naczyniowymi, związanymi z mózgowym przepływem krwi. Definicje te zmodyfikowano w 2013 r., przyjmując, że udar mózgu należy rozpoznać również w sytuacji, gdy typowe kliniczne objawy udaru trwają krócej niż 24 godz., ale ognisko niedokrwienne udokumentowano jednoznacznie za pomocą badań neuroobrazowych.

Źródło: Szczeklik 2017

## Klasyfikacja

Podział stanów niedokrwienia mózgu ze względu na czas trwania i odwracalność:

- przemijający napad niedokrwienia mózgu,
- odwracalny udar niedokrwienny,
- udar dokonany.

Podział udarów mózgu ze względu na patomechanizm:

- udar niedokrwienny (około 80%),
- udar spowodowany krwawieniem wewnątrzczaszkowym (około 20%)
- udar żylny (<1%).

Źródło: Szczeklik 2017

## Epidemiologia

Standaryzowany względem wieku współczynnik rozpowszechnienia udaru mózgu u osób >65 r.ż. wynosi 46-73/1 000, w tym 32-61 wśród kobiet i 59-99 wśród mężczyzn (nie ma odpowiednich danych dotyczących tej grupy wiekowej w Polsce). W Polsce standaryzowany względem populacji europejskiej współczynnik



zapadalności na pierwszy w życiu udar mózgu wynosi 111/100 000 osób. Średni wiek zachorowania wynosi około 70 lat.

Źródło: Szczeklik 2017

### **Rokowanie**

Ryzyko zgonu i niepełnosprawności zależy od postaci udaru. Ryzyko ponownego udaru także zależy od jego postaci i jest największe u chorych z udarami zatorowymi pochodzenia sercowego oraz w przypadkach znacznego zwężenia tętnic szyjnych. W przypadku udaru niedokrwiennego ryzyko ponownego udaru sięga 10-12% w 1. roku i 5-8% w każdym następnym roku po udarze.

Źródło: Szczeklik 2017

### ❖ **Choroba tętnic obwodowych**

#### **Definicja**

Choroba tętnic obwodowych stanowi grupę jednostek chorobowych o różnych objawach i przebiegu, ale wspólnym podłożu związanym z rozwojem miażdżycy.

Źródło: Szymanski 2014

#### **Klasyfikacja**

Na podstawie lokalizacji wyróżnia się: chorobę tętnic kręgowych, tętnic kończyn górnych, tętnic szyjnych, tętnic nerkowych, tętnic kończyn dolnych oraz chorobę tętnic kręzkowych. Należy pamiętać, że poszczególne manifestacje choroby tętnic obwodowych w znacznym stopniu różnią się objawami i z tego powodu ich diagnostyka bywa bardzo odmienna, ale wszystkie łączą się ze wzrostem całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Źródło: Szymanski 2014

#### **Epidemiologia**

Całkowitą częstość występowania pacjentów z chorobą tętnic obwodowych, opierającą się na obiektywnych badaniach, oceniono w kilku badaniach epidemiologicznych. Wynosi ona 3–10%, wzrastając do 15–20% u osób powyżej 70 roku życia.

Źródło: Norgen 2007

#### **Rokowanie**

Miażdżycy jest często procesem uogólnionym. U pacjentów ze zmianami miażdżycowymi w jednym umiejscowieniu ryzyko śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu incydentów sercowo-naczyniowych jest globalnie zwiększone. U pacjentów z chorobą tętnic szyjnych oprócz ryzyka incydentów naczyniowo-mózgowych istnieje również ryzyko zawału serca i zgonu z przyczyn sercowych. W przeglądzie systematycznym 17 badań z udziałem 11 391 pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej o > 50% stwierdzono, że 63% późnych zgonów wiązało się z incydentami sercowymi, a średnia śmiertelność z przyczyn sercowych wyniosła 2,9%/rok. W wielu badaniach wykazano zwiększone ryzyko zgonu oraz śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu) u pacjentów z objawową lub bezobjawową LEAD, nawet po uwzględnieniu wpływu konwencjonalnych czynników ryzyka. Wskaźnik kostkowo-ramienny (ABI) ≤ 0,90 wiąże się z ponad 2-krotnym wzrostem 10-letniej częstości występowania incydentów wieńcowych, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności ogólnej. W 5-letniej obserwacji zawał serca lub udar mózgu występuje u 20% pacjentów z chromaniem przestankowym, a ryzyko zgonu wynosi 10–15%. Wszystkie te dane podkreślają znaczenie ogólnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych wykraczającej poza leczenie choroby związanej z określonym umiejscowieniem zmian miażdżycowych.

Źródło: ESC 2017



### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

Nie otrzymano żadnej opinii.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne <https://www.ptkardio.pl>
- Polskie Towarzystwo Lipidologiczne <http://www.polishlipidassociation.com/>
- Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce <https://www.klrwp.pl/pl>
- American Heart Association <https://www.heart.org/>
- American College of Cardiology <https://www.acc.org/>
- American Stroke Association <https://www.stroke.org/>
- American Association of Clinical Endocrinologists <https://www.aace.com/>
- American College of Endocrinology <https://www.aace.com>
- European Society for Vascular Surgery <https://www.esvs.org/>
- European Society of Cardiology <https://www.escardio.org/>
- National Lipid Association <https://www.lipid.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/>
- European Society of Cardiology <https://www.escardio.org/>
- European Atherosclerosis Society <https://www.eas-society.org/>
- Canadian Cardiovascular Society <http://www.ccs.ca/en/>
- Society for Vascular Surgery <https://vascular.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w 19.11.2019 r. Najważniejsze informacje odnośnie zastosowania ewolokumabu w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Przegląd zaleceń dotyczących ewolokumabu wg wytycznych praktyki klinicznej**

Wytyczne	Zalecenie dotyczące inhibitorów PCSK9, w tym ewolokumabu
PTK SFSN 2018 (Polska)	Jako kandydatów do stosowania wskazano pacjentów z bardzo wysokim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym, osoby z HeFH (i niektóre z HoFH), osoby przyjmujące maks. tolerowane dawki leków 1. i 2. rzutu i/lub leczonych aferezą, jak również pacjentów nietolerujących statyn, z utrzymującymi się wysokimi stężeniami LDL-C
PTL/KLRwP/PTK 2016 (Polska)	Do rozważenia u pacjentów z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka, u których stosowanie MTD statyn w połączeniu z ezetym bem nie przynoszą oczekiwanego spadku LDL-C oraz w grupie pacjentów z nietolerancją statyn, w tym u pacjentów po incydencie sercowo-naczyniowym lub z cukrzycą z powikłaniami i utrzymującym się stężeniem LDL-C > 160 mg/dl mimo optymalnej terapii hipolipemizującej (Klasa rekomendacji IIb, Poziom rekomendacji C)
PTK 2016 (Polska)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nietolerancja statyn z powodu objawów mięśniowych u osób z hipercholesterolemią, jeśli stężenie LDL-C wynosi <math>\geq 160</math> mg/dl;</li> <li>• rozpoznana ASCVD (przebyty MI, rewaskularyzacja wieńcowa przezskórna lub kardiochirurgiczna, udar mózgu, PAD, rewaskularyzacja obwodowa) u pacjentów, u których mimo intensywnej terapii statynami stężenie LDL-C wynosi <math>\geq 160</math> mg/dl.</li> </ul>
AHA/ACC/AACVPR i in. 2018 (USA)	U pacjentów, w przypadku, gdy pomimo terapii statynami i ezetymibem docelowy poziom LDL-C nie został osiągnięty (rekomendacja I A)

Wytyczne	Zalecenie dotyczące inhibitorów PCSK9, w tym ewolokumabu
AHA/ASA 2018 (USA)	Zaleca się pomiar stężenia cholesterolu u pacjentów z niedokrwiennym udarem z przypuszczeniem pochodzenia miażdżycowego, stosujących zoptymalizowany schemat terapii statynami, w celu identyfikacji pacjentów odpowiednich do leczenia inhibitorami PCSK9, zmniejszającego ryzyko późniejszej śmierci sercowo-naczyniowej, MI lub udaru (rekomendacja IIb B-R)
AACE/ACE 2017 (USA)	U osób z CVD stosujących MTD statyn, którzy nie osiągnęli docelowego poziomu LDL-C; w monoterapii tylko przy nietolerancji statyn (rekomendacja A; BEL 1)
NLA 2017 (USA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• powinny być rozważane do redukcji ryzyka ASCVD u pacjentów ze stabilną ASCVD, u osób z dodatkowymi czynnikami ryzyka ASCVD stosujących MTD statyn ± ezetymib, z poziomem LDL-C <math>\geq 70</math> mg/dl (siła rekomendacji: A, jakość: wysoka);</li> <li>• można rozważyć u pacjentów z progresywnym ASCVD, stosujących MTD statyn ± ezetym b z poziomem LDL-C <math>\geq 70</math> mg/dl do dalszej redukcji LDL-C (siła rekomendacji: B, jakość: średnia);</li> <li>• rozważyć u pacjentów w wieku 40-79 lat z wyjściowym poziomem LDL-C <math>\geq 190</math> mg/dl, brakiem niekontrolowanych czynników ryzyka ASCVD lub innych kluczowych czynników wysokiego ryzyka, jeśli LDL-C wynosi <math>\geq 100</math> mg/dl pomimo MTD statyn ± ezetymibu do dalszej redukcji LDL-C (siła rekomendacji: B, jakość: średnia);</li> <li>• rozważyć u pacjentów w wieku 40-79 lat z wyjściowym poziomem LDL-C <math>\geq 190</math> mg/dl, z niekontrolowanymi czynnikami ryzyka ASCVD (lub innymi kluczowymi czynnikami wysokiego ryzyka) lub pewną FH, jeśli LDL-C wynosi <math>\geq 70</math> mg/dl (lub nie-HDL-C <math>\geq 100</math> mg/dl) pomimo maks. tolerowanych dawek statyn ± ezetymib do dalszej redukcji LDL-C (siła rekomendacji: B, jakość: średnia);</li> <li>• rozważyć u pacjentów w wieku 18-39 lat z wyjściowym poziomem LDL-C <math>\geq 190</math> mg/dl, z niekontrolowanymi czynnikami ryzyka ASCVD (lub innymi kluczowymi czynnikami wysokiego ryzyka) lub pewną FH, jeśli LDL-C <math>\geq 100</math> mg/dl pomimo MTD statyn ± ezetymib do dalszej redukcji LDL-C (siła rekomendacji: E, jakość: niska);</li> <li>• rozważyć u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka z nietolerancją statyn i wymagających dodatkowej terapii hipolipemizującej do dalszej redukcji LDL-C (siła rekomendacji: B, jakość: średnia).</li> </ul>
ESC 2016 - 6. Grupa robocza (Europa)	Jako monoterapia lub w skojarzeniu z MTD statyn.
ESC/EAS 2016 (Europa)	Można rozważyć u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego z utrzymującym się dużym stężeniem LDL-C pomimo leczenia MTD statyny w połączeniu z ezetym bem, a także u pacjentów nietolerujących statyn (rekomendacja IIb C).
NICE 2016 (UK)	<p><b>Ewolokumab</b> jest rekomendowany (dawka 140 mg co 2 tygodnie):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w pierwotnej hipercholesterolemii nierodzinnej lub dyslipidemii mieszanej u osób z wysokim ryzykiem CV oraz utrzymującym się stężeniu LDL-C <math>&gt; 155</math> mg/dl;</li> <li>• w pierwotnej hipercholesterolemii nierodzinnej lub dyslipidemii mieszanej u osób z bardzo wysokim ryzykiem CV oraz utrzymującym się stężeniu LDL-C <math>&gt; 135</math> mg/dl.</li> </ul>
CCS 2016 (Kanada)	Należy rozważyć u pacjentów z miażdżycową CVD, którzy nie osiągnęli zalecanego poziomu LDL-C pomimo stosowania MTD statyn z lub bez ezetym bu (warunkowa rekomendacja, średnia jakość dowodów).
ACC 2016 (USA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów, u których mimo leczenia statynami stężenie LDL-C wynosi <math>\geq 190</math> mg/dl: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zwiększenie dawkowania statyn (do MTD)</li> <li>○ w przypadku braku oczekiwanej poprawy – włączenie leczenia skojarzonego: statyny w wysokich dawkach + inhibitory PCSK9/ezetynib/ sekwestranty kwasów żółciowych (w kolejności rozpatrywania w zależności od potencjału terapeutycznego);</li> </ul> </li> <li>• Terapia powinna być prowadzona bezterminowo;</li> <li>• LDL afereza - pacjenci z rozpoznaną ASCVD lub wysokim ryzykiem CVD oraz LDL- C <math>\geq 190</math> mg/dl, mimo stosowania terapii statynami w maks. tolerowanych dawkach ± ezetyn b lub inhibitory PCSK9.</li> </ul>
NLA 2015 (USA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Do czasu uzyskania wyników z badań klinicznych oceniających efekty sercowo-naczyniowe, inhibitory PCSK9 należy rozważyć przede wszystkim u pacjentów: a) z ASCVD z LDL-C <math>\geq 100</math> mg/dL (nie-HDL-C <math>\geq 130</math> mg/dL) leczonych MTD statynami (+/- ezetymib) i b) pacjentów z heterozygotyczną FH bez ASCVD z LDL-C <math>\geq 130</math> mg/dL (non-HDL-C <math>\geq 160</math> mg/dL) leczonych MTD statynami (+/- ezetymib) (Siła rekomendacji: B, Jakość dowodów: średnia);</li> <li>• Dodatkowo zastosowanie inhibitorów PCSK9 może być rozważone u wybranych pacjentów z ASCVD (np. nawracające zdarzenia ASCVD), u których poziom cholesterolu aterogennego jest poniżej określonych wartości, ale powyżej poziomów docelowych (tj. LDL-C <math>\geq 70</math> mg/dL [nie-HDL-C <math>\geq 100</math> mg/dL]). Takie zastosowanie byłoby oparte na ocenie klinicznej, rozważeniu potencjalnych korzyści związanych z ryzykiem zdarzeń ASCVD oraz ryzyka kosztowego terapii (Siła rekomendacji: C, Jakość dowodów: niska);</li> <li>• Inhibitory PCSK9 można rozważyć u wybranych pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim z nietolerancją na statyny i którzy wymagają dodatkowej redukcji cholesterolu, niezależnie od zastosowania innych terapii obniżających poziom cholesterolu. Takie zastosowanie byłoby oparte na ocenie klinicznej, uwzględniającej potencjalne korzyści związane z ryzykiem AVSCD i ryzyko kosztowe terapii. (Siła rekomendacji: C, Jakość dowodów: niska)</li> </ul>

### 3.4.2. **Opinie ekspertów klinicznych**

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Nie otrzymano żadnej opinii.

### 3.5. **Refundowane technologie medyczne**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23.10.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 88), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: leki z grupy limitowej 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA (atorwastatyna, lowastatyna, rozuwastatyna, symwastatyna) oraz leki z grupy limitowej 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego (ezetymib oraz rozuwastatyna+ezetymib).

Szczegółowe dane przedstawione zostały w *Rozdziale 15. Załączniki* niniejszej AWA.

### 3.6. **Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę**

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Kontynuacja terapii maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem	Wytyczne postępowania oraz aktualna praktyka kliniczna w Polsce	Brak uwag

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Repatha (ewolokumab, EWO) stosowanego w skojarzeniu z maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn i ezetymibem u pacjentów z [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

w porównaniu z kontynuacją terapii statynami i ezetymibem.

Na potrzeby wniosku refundacyjnego, dokonano zawężenia wskazania refundacyjnego względem rejestracyjnego. Zdaniem wnioskodawcy, zawężenie ma na celu zapewnienie dostępności do terapii pacjentom z największą niezaspokojoną potrzebą zdrowotną (tj. pacjentom z [REDACTED]), którzy mogą odnieść największe korzyści ze stosowania ewolokumabu.

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[REDACTED]  W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji wnioskowanej, uwzględnione zostaną również dane kliniczne dla populacji szerszej niż docelowa.	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia.	Zgodna ze wskazaniem wnioskowanym i treścią programu lekowego
Interwencja	Produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) Schemat leczenia: ewolokumab stosowany w dawce 140 mg raz na dwa tygodnie, jako interwencja dodana do skojarzonej terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i ezetymibu	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia np. inna substancja czynna, inna dawka lub schemat leczenia.	Zgodna z treścią programu lekowego
Komparatory	Placebo jako interwencja dodana do terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem MTD statyn i ezetymibu	Komparatory inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (inne substancje czynne).	Prawidłowo dobrany

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Punkty końcowe</b>	<p>Punkty końcowe dotyczące oceny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej;</li> <li>• wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej;</li> <li>• wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li> <li>• wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>• wystąpienie zawału mięśnia sercowego;</li> <li>• wystąpienie udaru;</li> <li>• wystąpienie rewaskularyzacji wieńcowej;</li> <li>• wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub 1. hospitalizacji z powodu pogorszenia niewydolności serca, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej;</li> <li>• wystąpienie udaru niedokrwinnego prowadzącego, nieprowadzącego do zgonu lub przemijającego, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej;</li> <li>• zmiana liczbowa i procentowa względem wartości wyjściowych (<i>baseline</i>) dla LDL-C;</li> </ul> </li> <li>• profilu bezpieczeństwa (np. AE, SAE).</li> </ul>	<p>Punkty końcowe inne niż predefiniowane.</p>	<p>Prawidłowo dobrane, klinicznie istotne.</p> <p>Brak p.k. związanych z jakością życia.</p>
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeglądy systematyczne;</li> <li>• Badania eksperymentalne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• z randomizacją (RCT) / bez randomizacji (nRCT);</li> <li>• z grupą kontrolną / bez grupy kontrolnej;</li> </ul> </li> <li>• Badania obserwacyjne;</li> <li>• Bazy danych;</li> <li>• Rejestry.</li> </ul> <p>W ramach badań wtórnych uwzględnione będą jedynie opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria włączenia i wyłączenia badań z przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy.</p> <p>Na rzecz oceny skuteczności klinicznej uwzględnione będą badania eksperymentalne najwyższej wiarygodności, a w przypadku braku tego typu badań również badania niższej wiarygodności.</p> <p>Na rzecz oceny profilu bezpieczeństwa uwzględnione będą wszystkie typy badań – o najwyższym poziomie wiarygodności, jak również inne (badania obserwacyjne, bazy danych, rejestry itp.)</p> <p>Na rzecz oceny efektywności praktycznej uwzględnione będą dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badania obserwacyjne IV fazy, bazy danych, rejestry, jeżeli są dostępne).</p>	<p>Przeglądy niesystematyczne, badanie o niskiej wiarygodności w przypadku dostępności badań o wyższej wiarygodności; literatura pogładowa / przeglądowa, komentarze, listy.</p>	<p>Brak uwag</p>
<b>Inne kryteria</b>	<p>Badania opublikowane i nieopublikowane, pełnotekstowe oraz doniesienia konferencyjne (abstrakty, postery itp.).</p> <p>Na rzecz oceny efektywności praktycznej opublikowane badania pełnotekstowe oraz doniesienia konferencyjne (abstrakty, postery itp.).</p> <p>Wszystkie doniesienia w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach również w innych).</p>	<p>Abstrakty opublikowane przed datą publikacji pełnotekstowej.</p>	<p>Brak uwag</p>

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach: Medline, Embase i The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 04.03.2019 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w ww. bazach z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 13.11.2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, ale odnaleziono publikację dla badania

Ostatecznie, jak wyjaśnił podmiot odpowiedzialny w piśmie ws. uzupełnienia wymagań minimalnych, publikacja ta zawierała wyniki dla mniejszej populacji i dla krótszego okresu obserwacji, niż ta uwzględniona w AK wnioskodawcy, stąd odstąpiono od prezentacji jej wyników w niniejszej AWA.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją *FOURIER*, w którym porównywano ewolokumab z placebo, przy czym w obu ramionach badania pacjenci otrzymywali podstawową terapię obniżającą poziom lipidów z wykorzystaniem statyn ± ezetymib.

Do analizy włączono również jedno badanie obserwacyjne -

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

Tabela 9. Skrótowa charakterystyka badania RCT *FOURIER* włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie <i>FOURIER</i> ( <i>Sabatine 2017, Sabatine 2018, Bonaca 2018,</i> ) Źródło finansowania: Amgen		
Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
<p>Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kontrolowane placebo, fazy III</p> <p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Okres obserwacji: Mediana czasu obserwacji (follow-up) - 26 mies. (IQR: 22-30 mies.)</p> <p>Typ hipotezy: superiority</p> <p><u>Grupa badana:</u> Ewolokumab – podawany za pomocą wstępnie napełnionego automatycznego iniektora (AI/Pen) o poj. 1,0 ml lub za pomocą iniektora osobistego o poj. 3,5 ml, do ustalonej dawki. Podawanie w jednym z 2 schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ewolokumab 140 mg w 1,0 ml, s.c., Q2W (co 2 tyg.) (1 iniekcja AI/Pen), lub</li> <li>Ewolokumab 420 mg w 3,0 lub 3,5 ml, s.c., QM (co mies.) (3 iniekcje AI/Pen lub 1 iniekcja iniektorem osobistym).</li> </ul> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Placebo – dopasowane do leku, podawanie w jednym z 2 schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo - 1 ml, s.c., Q2W (1 iniekcja AI/Pen) lub</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Podpisana świadoma zgoda.</li> <li>Kobiety lub mężczyźni w wieku &gt;40 do ≤85 lat w czasie wyrażania świadomej zgody.</li> <li>Histologicznie lub klinicznie udokumentowana choroba sercowo-naczyniowa rozpoznana jako którakolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>zawał mięśnia sercowego (MI)</li> <li>udar niedokrwienny (IS) (przemijający udar niedokrwienny nie stanowi kryterium włączenia),</li> <li>objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) – chromanie przestankowe ze wskaźnikiem ABI&lt;0,85 lub rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja z powodu choroby miażdżycowej.</li> </ul> </li> <li>Obecność co najmniej 1 głównego lub przynajmniej 2 drugorzędnych czynników ryzyka. Główne czynniki ryzyka (wymagany 1): <ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca (typu 1. lub 2.),</li> <li>wiek ≥ 65 lat w czasie randomizacji (i ≤ 85 lat w chwili świadomej zgody),</li> <li>MI lub IS w ciągu 6 mies. od badania przesiewowego,</li> <li>dodatkowa diagnostyka MI lub IS wykluczająca ich wystąpienie,</li> <li>obecnie codzienne palenie tytoniu,</li> <li>historia objawowego PAD (chromanie przestankowe z ABI &lt; 0,85 lub przebyta procedura rewaskularyzacji tętnic obwodowych lub amputacja z powodu choroby</li> </ul> </li> </ol>	<p><u>I-rzędowe:</u></p> <p>Czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, IS lub rewaskularyzacji wieńcowej, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej.</p> <p><u>II-rzędowe:</u></p> <p><u>Kluczowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub IS, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej.</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li> <li>Czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>Czas do 1. MI;</li> <li>Czas do 1. IS;</li> <li>Czas do 1. rewaskularyzacji wieńcowej;</li> <li>Czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub 1. hospitalizacji z powodu pogorszenia niewydolności serca, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej;</li> <li>Czas do IS prowadzącego, nieprowadzącego do zgonu lub przemijającego, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.</li> </ul> <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czas do zgonu sercowego;</li> </ul>



<p>• Placebo - 3,0/3,5 ml, s.c., QM (3 iniekcje Al/Pen lub 1 iniekcja iniektorem osobistym)</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> Terapia podstawowa obniżająca poziom lipidów.</p> <p>Pacjenci podlegający randomizacji muszą otrzymać przynajmniej 1 skuteczną dawkę statyny tj. atorwastatynę w dawce 20 mg/d lub jej odpowiednik. Zalecane jest stosowanie wysoce skutecznego leczenia statynami (min. 40 mg atorwastatyny dziennie lub odpowiednikiem). W przypadku osób z LDL-C &gt; 100 mg/dl (&gt; 2,6 mmol/l) i nieotrzymujących wysoce skutecznej terapii statynami, konieczne jest poświadczenie badacza, że terapia z wyższą dawką nie jest odpowiednia dla danego pacjenta.</p> <p>Dozwolone leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atorwastyna (20 mg<sup>a</sup>, 40mg<sup>b</sup>, 80 mg<sup>b</sup>)</li> <li>• Simwastatyna (40 mg<sup>a</sup>, 80mg<sup>b,c</sup>)</li> <li>• Rosuwastatyna (5 mg<sup>a</sup>, 10 mg<sup>b</sup>, 20 mg<sup>b</sup>, 40 mg<sup>b</sup>)</li> <li>• Pitawastatyna (4 mg<sup>a</sup>)</li> </ul>	<p>miażdżycowej), jeśli kwalifikują się ze względu na kryterium MI lub IS.</p> <p>Drugorzędne czynniki ryzyka (wymagane 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• historia rewaskularyzacji wieńcowej niezwiązanej z MI<sup>d</sup>,</li> <li>• resztkowa choroba wieńcowa z ≥40% zwężeniem w ≥2 dużych naczyniach,</li> <li>• najnowsze wyniki badań HDL-C &lt; 40mg/dl (1,0 mmol/l) dla mężczyzn i &lt; 50 mg/dl (1,3 mmol/l) dla kobiet przed randomizacją,</li> <li>• najnowsze wyniki badań hsCRP &gt; 2,0mg/l przed randomizacją,</li> <li>• najnowsze wyniki badań LDL-C ≥ 130 mg/dl (3,4mmol/l) lub nie-HDL-C &gt; 160 mg/dl (4,1 mmol/l) przed randomizacją,</li> <li>• zespół metaboliczny.</li> </ul> <p>5. Najnowsze wyniki LDL-C oznaczone na czczo ≥ 70 mg/dl (≥ 1,8 mmol/l) lub nie-HDL-C ≥ 100 mg/dl (≥ 2,6 mmol/l) podczas badania przesiewowego po ≥ 2 tyg. stabilnej terapii obniżającej poziom lipidów.</p> <p>6. Najnowsze wyniki TG oznaczone na czczo ≤ 400 mg/dl (4,5 mmol/l) przed randomizacją.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa ewolokumabu: 13 784 (analiza skuteczności) Grupa placebo: 13 780 (analiza skuteczności)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowita liczba zdarzeń składowych dla I-rzędowego p.k.;</li> <li>• Odpowiedź LDL-C (LDL-C &lt; 70 mg/dl);</li> <li>• Zmiana liczbowa oraz procentowa względem wartości wyjściowych (baseline) podczas każdej zaplanowanej oceny dla następujących parametrów: LDL-C, całkowity cholesterol, nie-HDL-C, ApoB, stosunek całkowity cholesterol/HDL-C, stosunek ApoB/ApoA1, TG, VLDL-C, HDL-C, ApoA1, Lp(a);</li> <li>• Zmiana PCSK9 względem wartości wyjściowej (baseline);</li> <li>• HbA1C;</li> <li>• hsCRP.</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość występowania AEs zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE);</li> <li>• Wartości laboratoryjne i parametry życiowe;</li> <li>• Parametry EKG (odstępy RR, PR, QRS, QT, QTc);</li> <li>• Częstość występowania przeciwciał anty-ewolokumabu (wiązących i neutralizujących).</li> </ul>
<p><sup>a</sup> W przypadku osób włączonych do LDL-C &gt; 100 mg/dL, wymagane jest potwierdzenie, że wybrana dawka statyn została zoptymalizowana i jest odpowiednia na czas trwania badania.</p> <p><sup>b</sup> Wysoce skuteczna terapia obejmuje atorwastatynę w dawce 40 mg lub 80 mg, rosuwastatynę w dawce 10 mg, 20 mg lub 40 mg i monoterapię simwastatyną w dawce 80 mg. Ponadto każda z powyższych dawek statyny podawana w skojarzeniu z ezetymibem kwalifikuje się jako wysoce skuteczna terapia.</p> <p><sup>c</sup> Stosowanie simwastatyny w dawce 80 mg wiązało się z miopatią i nie jest zwykle zalecane do stosowania. Lek Simwastatin 80 mg nie jest dostępny we wszystkich krajach uczestniczących w tym badaniu. U pacjentów stosujących simwastatynę w dawce 80 mg w tym badaniu wymagane jest zatwierdzenie simwastatyny w dawce 80 mg przez lokalny organ regulacyjny.</p> <p><sup>d</sup> Brak limitu czasowego na dodatkową kwalifikowalną historię choroby.</p> <p>* Punkty końcowe określone zgodnie z protokołem badania; w publikacjach źródłowych przedstawiano wyniki odnośnie wystąpienia poszczególnych zdarzeń, a nie czasu do ich wystąpienia, tak jak to określono w protokole;</p> <p>Skróty: IS – udar niedokrwieny, MI – zawał mięśnia sercowego, TG – trójglicerydy</p>		

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2. AK wnioskodawcy.

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka badania obserwacyjnego włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

<b>Badanie</b> Źródło finansowania: Amgen		
Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Typ:</u> wieloośrodkowe (138 ośrodków w 10 europejskich krajach), obserwacyjne badanie kohortowe</p> <p><u>Cel:</u> ocena praktyki klinicznej w Europie w zakresie preskrypcji ewolokumabu oraz przestrzegania zaleceń przez pacjentów (compliance).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> okres od 26 tygodni przed włączeniem terapii EWO (ang. <i>baseline period</i>) oraz 30 tygodni po jej włączeniu (ang. <i>follow-up period</i>). Mediana okresu obserwacji wyniosła 11,99 miesiąca (0,07; 27,33)</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> do analizy interim zakwalifikowano 1186 pacjentów włączonych do badania od 1.08.2015, z okresem obserwacji do 7.06.2018 roku.</p> <p><u>Interwencja:</u> ewolokumab podawany s.c. w dawce 140 mg co 2 tyg., opcjonalnie dodatkowo ze statynami o niskiej / umiarkowanej / wysokiej intensywności.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci ≥ 18 r.ż., którzy dostarczyli pisemną zgodę na udział w badaniu (odpowiednią dla lokalnych wymogów);</li> <li>• rozpoczęcie terapii EWO po 1.08.2015 r. (oraz otrzymanie ≥1 dawki leku).</li> </ul> <p>Terapia hipolipemizująca przed podaniem EWO (n/N (%))</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statyny+ezetymib - 349/1186 (29%)</li> <li>• Statyny (monoterapia) - 165/1186 (14%)</li> <li>• Ezetym b (monoterapia) - 164/1186 (14%)</li> <li>• Brak leczenia hipolipemizującego - 508/1186 (43%)</li> </ul> <p>Intensywność stosowania statyn (n/N (%))</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysoka - 514/1186 (43%)</li> <li>• Umiarkowana - 341/1186 (29%)</li> <li>• Niska - 124/1186 (14%)</li> <li>• Nieznana - 25/1186 (2%)</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kliniczna charakterystyka chorych w momencie rozpoczęcia terapii EWO, tj. demografia pacjentów, historia chorób układu krążenia, czynniki ryzyka, stężenia poszczególnych frakcji lipidów, stosowane terapie hipolipemizujące, tolerancja statyn, a także dawkowanie i częstotliwość podawania ewolokumabu</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• parametry laboratoryjne (włączając lipidy), dawkowanie i częstotliwość podawania ewolokumabu, terapie hipolipemizujące, współpraca pacjenta w zakresie przestrzegania zaleceń terapeutycznych (ang. <i>adherence</i>), wytrwałość (ang. <i>persistence</i>), definiowana jako czas od momentu rozpoczęcia do zakończenia terapii oraz działania niepożądane leku podczas okresu obserwacji.</li> </ul>

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

Jakość badania *FOURIER* została oceniona zgodnie ze skalą Cochrane.

Ocena wiarygodności badania *FOURIER* wykazała niskie ryzyko błędu w 5 obszarach oceny, co wskazuje na niskie ryzyko błędu systematycznego, a tym samym wysoką wiarygodność badania (uzyskano 5 punktów – po 1 punkcie za zgodność z każdą z domen oceny).

Zestawienie oceny jakości badania *FOURIER*, włączonego do przeglądu systematycznego, przeprowadzonej zgodnie z zaleceniami *The Cochrane Collaboration*, przedstawia poniższa tabela. Agencja nie zgłasza uwag do oceny jakościowej badania *FOURIER*.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration

Badanie	FOURIER	Komentarz wnioskodawcy
Randomizacja	Niskie ryzyko	Pacjenci zrandomizowani losowo w stosunku 1:1. Randomizacja centralna ze stratyfikacją ze względu na poziom cholesterolu (LDL-C < 85 mg/dl vs ≥ 85 mg/dl (z finalnego badania przesiewowego)) oraz ze względu na region geograficzny (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska, Azja Pacyficzna – w tym Azja, Australazja i Afryka Południowa) została przeprowadzona komputerowo zgodnie ze schematem randomizacji przygotowanym przez firmę Amgen
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie ryzyko	Za pomocą centralnego systemu komputerowego
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie ryzyko	Badacze oraz pacjenci zaślepieni. Członkowie firmy Amgen zajmujący się randomizacją, zarządzaniem próbkami biologicznymi, farmakokinetyką oraz analizą przeciwciał anti-EWO, nie posiadali dostępu do otrzymanych wyników znajdujących się w bazie danych badania klinicznego.
Zaślepienie oceny efektów	Niskie ryzyko	Analiza wyników w zakresie skuteczności klinicznej zgodna z intencją leczenia (ITT). Analiza bezpieczeństwa obejmuje wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia (PP). Wyniki profilu lipidowego pacjentów, ApoA1, ApoB, lipoproteiny a oraz hsCRP zostały zaślepienie po zakończeniu leczenia i nie raportowane badaczowi aż do odsłonięcia bazy danych badania. Otrzymane dane zostały ocenione przez zewnętrzną niezależną Komisję Monitorującą Dane, kontrolującą jednocześnie wpływ badania na bezpieczeństwo pacjentów. Wszystkie zgony oraz składowe I- i II-rzędowych punktów końcowych zostały rozstrzygnięte przez niezależną zewnętrzną Komisję ds. Zdarzeń Klinicznych.
Niekompletność Wyników	Niskie ryzyko	Spośród 27 564 pacjentów, 27 525 otrzymało min. 1 dawkę leczenia. 39 osób nie otrzymało leczenia. Przedwczesne przerwanie przyjmowania leku odnotowano u 1682 pacjentów z ramienia badanego i 1746 osób z ramienia kontrolnego. Do przyczyn przerwania leczenia zaliczono: pojawienie się zdarzeń niepożądanych (628 w ramieniu badanym vs. 581 w ramieniu kontrolnym), wniosek pacjenta (786 vs. 881), decyzję lekarza (34 vs. 47), szczegółowe kryteria zamieszczone w protokole (14 vs. 11), decyzja sponsora/zamknięcie ośrodka (22 vs. 37) oraz inne przyczyny (198 vs. 189). Podczas trwania badania zmarło 444 pacjentów z grupy badawczej i 426 z grupy kontrolnej. Utrata pacjentów z badania (follow-up) wyniosła 5 osób w ramieniu przyjmującym ewolokumab i 13 1 ramieniu przyjmującym placebo. Zgodę na badania wycofało 88 pacjentów w ramieniu EWO i 105 w ramieniu PLB.
Selektywne raportowanie	Niskie ryzyko	Dostępny protokół badania. Wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w protokole badania zostały opublikowane.
Inne czynniki	Nieznane ryzyko	Sponsorem badania była firma Amgen, jednak ryzyko z tej przyczyny jest niewielkie z racji zaangażowania niezależnej, centralnej komisji oceniającej.

Jakość badania ██████████ została oceniona w skali NICE. Wynik analizy wiarygodności badania ██████████ wyniósł 7/8. Powodem obniżenia oceny był brak informacji o konsekwentnym doborze grupy. Szczegóły oceny zamieszczono w tabeli 11 w AK wnioskodawcy. Agencja nie zgłasza uwag do oceny jakościowej badania.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Do badania *FOURIER* kwalifikowani byli pacjenci z wyjściowym poziomem LDL-C wynoszącym ≥ 70 mg/dl, podczas gdy przedmiotem wniosku jest populacja pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C ██████████



- Dane dla wszystkich badania *FOURIER* dostępne były jedynie dla I-rzędowego i kluczowego II-rzędowego punktu końcowego, które jednak ze względu na swój złożony charakter, uwzględniały również wszystkie istotne z punktu widzenia pacjenta, zdarzenia sercowo-naczyniowe.
- Brak oceny jakości życia w badaniu *FOURIER*.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Kryterium wiekowe w PL to co najmniej 18 r.ż., do badania *FOURIER* włączano pacjentów w wieku >40 do ≤85 lat, przy czym średni wiek wyniósł 62,5 lat.
- Badanie *FOURIER* było pierwotnie zaplanowane jako 5-letnie, jednak ostatecznie mediana okresu follow-up wyniosła 26 miesięcy.
- Badanie *FOURIER* nie wykazało istotnie statystycznej przewagi ewolokumabu nad placebo w zakresie śmiertelności całkowitej lub śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych
- Obserwacja w badaniu *FOURIER* była stosunkowo krótka, co może mieć kluczowy wpływ na możliwość uzyskania wyników istotnych statystycznych w ramach zgonu z przyczyn CV.

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

**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- „W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnych badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego.”
- „Nie zidentyfikowano opublikowanych wyników badań odpowiadających bezpośrednio wnioskowanej populacji, dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej – ze względu na stałość efektu niezależnie od rozpatrywanej populacji.

. Należy podkreślić, iż wnioskowane populacje docelowe zostały opracowane przez polskich ekspertów w dziedzinie lipidologii i kardiologii również na podstawie wyników badania *FOURIER*, przedstawionych w niniejszej AK.

W badaniu *FOURIER* nie wszyscy pacjenci stosowali ezetymib, a dostępne dane nie umożliwiały przeprowadzenia analizy w subpopulacjach tylko dla osób stosujących ezetymib w skojarzeniu ze statynami. Należy jednak zaznaczyć, że test interakcji przeprowadzony dla I-rzędowego punktu końcowego nie wykazał istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą osób stosujących ezetymib i nie stosujących ezetymibu ( $p=0,26$ ) (*Sabatine 2017 – Supplement*), co wskazuje na braku wpływu częstości stosowania ezetymibu na wnioskowanie w zakresie skuteczności EWO na podstawie wyników badania

*FOURIER*. Zaznaczenia wymaga również fakt, że analogiczna sytuacja związana z przedłożeniem dostępnych wyników badań na wnioskowane stosowanie inhibitorów PCSK9 (EWO lub alirokumab) ze statynami i ezetymibem została uznana przez AOTMiT podczas oceny wniosków o objęcie refundacją produktów leczniczych Repatha oraz Praluent we wskazaniu hipercholesterolemia rodzinna. Obie oceny zakończyły się pozytywną rekomendacją, zaś jeden z nich już również pozytywną decyzją refundacyjną.”

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Część wyników pochodzi
- Brak oszacowania parametru p-value w przypadku niektórych wyników.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Poniżej zamieszczono wyniki AK wnioskodawcy w podziale na oceniane punkty końcowe.

W zależności od rozpatrywanej populacji, wyniki badania *FOURIER* pochodzą z prac opublikowanych, tj. *Sabatine 2017*, *Sabatine 2018* i *Bonaca 2018*. Szczegóły odnośnie publikacje źródłowej zamieszczono w tabelach z wynikami w AK wnioskodawcy.

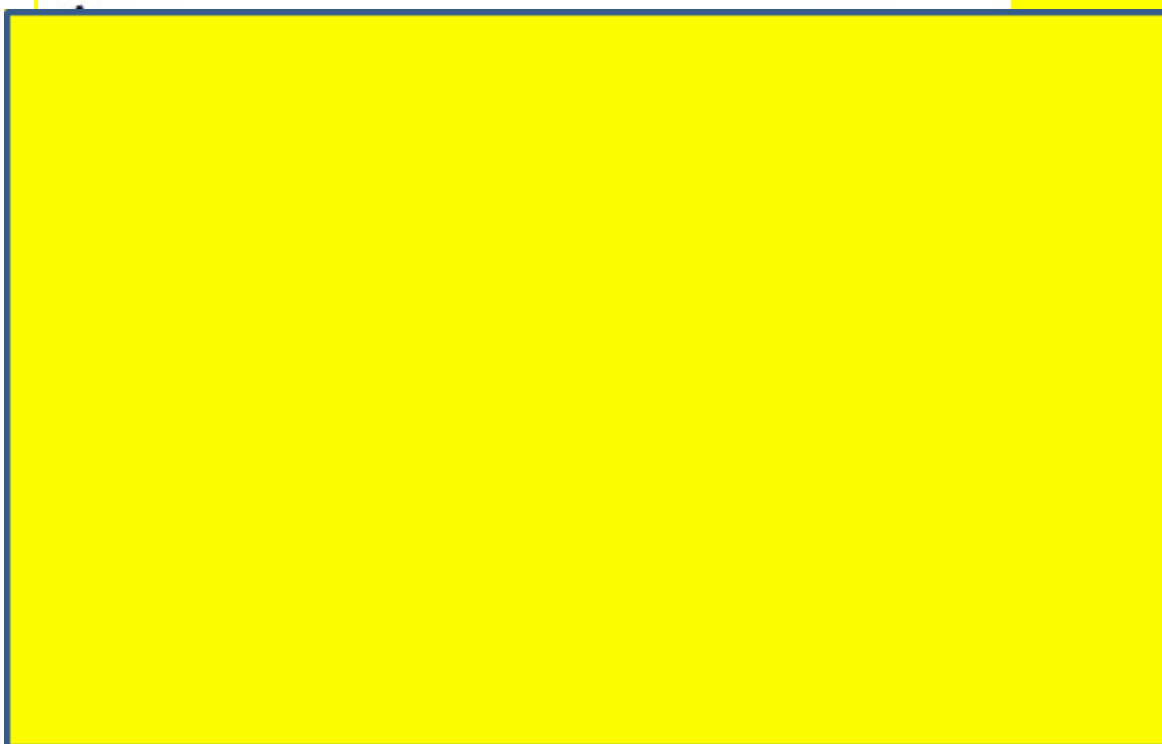
**Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej**

Wyniki dla I-rzędowego p.k. badania *FOURIER*, w zakresie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienia zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej, wskazują, że zarówno w populacji ogólnej badania *FOURIER*, istotne statystycznie różnice na korzyść terapii z udziałem EWO względem ramienia kontrolnego.

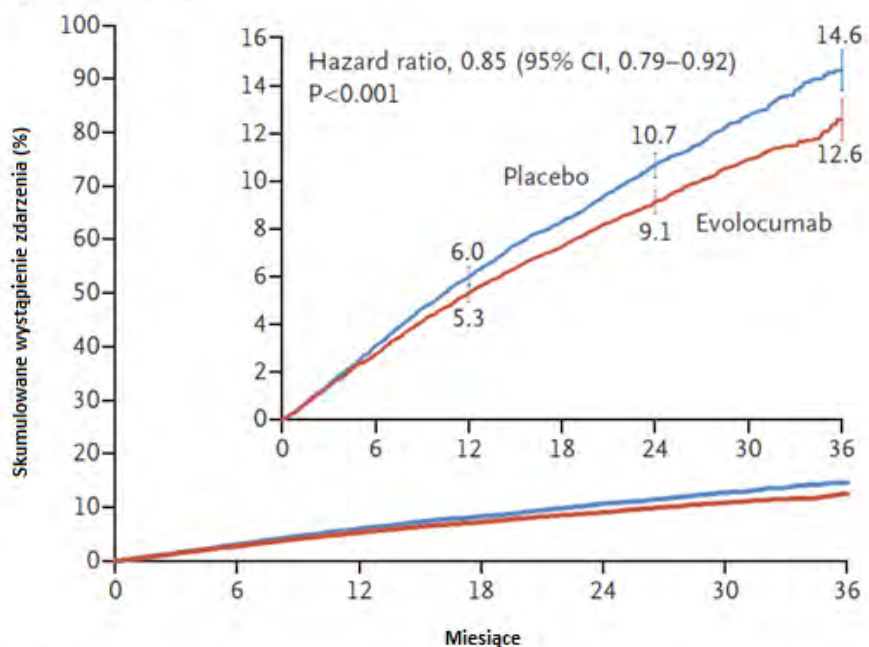
W populacji ogólnej badania, w wyniku zastosowania terapii z udziałem EWO ryzyko wystąpienia I-rzędowego p.k. względem terapii z udziałem PLB zostało zredukowane o 15% (HR=0,85 [95%CI: 0,79; 0,92], p <0,001).

Szczegółowe wyniki dla wszystkich analizowanych subpopulacji przedstawiono w poniższej tabeli.





I-rzędowy punkt końcowy



No. at Risk

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

Rysunek 2. Skumulowany wskaźnik zdarzeń dla I-rzędowego p.k. w populacji ogólnej [Sabatine 2017a]

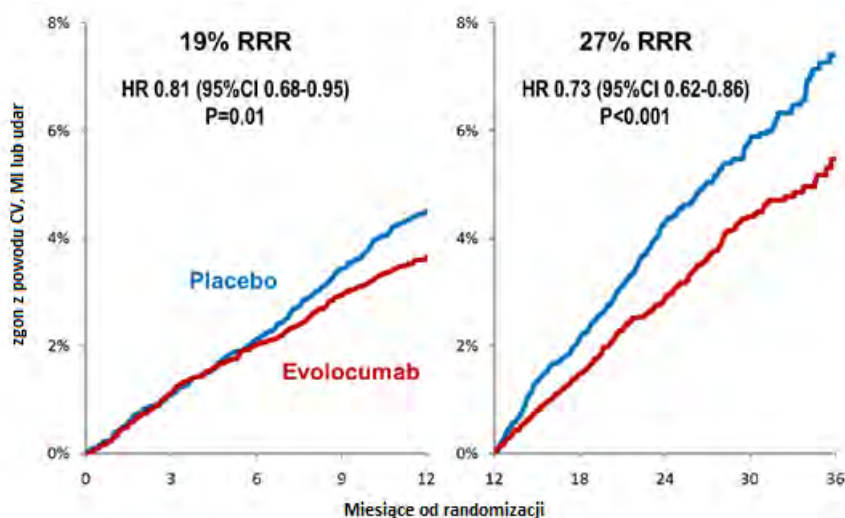




Dla populacji ogólnej badania *FOURIER* oraz dla populacji z przynajmniej 1 czynnikiem wysokiego ryzyka określono również redukcję ryzyka w 1. i kolejnym roku leczenia. W populacji ogólnej redukcja ryzyka wyniosła 16% w 1. roku (HR=0,84 [95%CI: 0,74; 0,96]) i 25% w kolejnym roku leczenia (HR=0,75 [95%CI: 0,66; 0,85]), natomiast w populacji z przynajmniej 1 czynnikiem wysokiego ryzyka odpowiednio 19 i 27% (wykres poniżej).

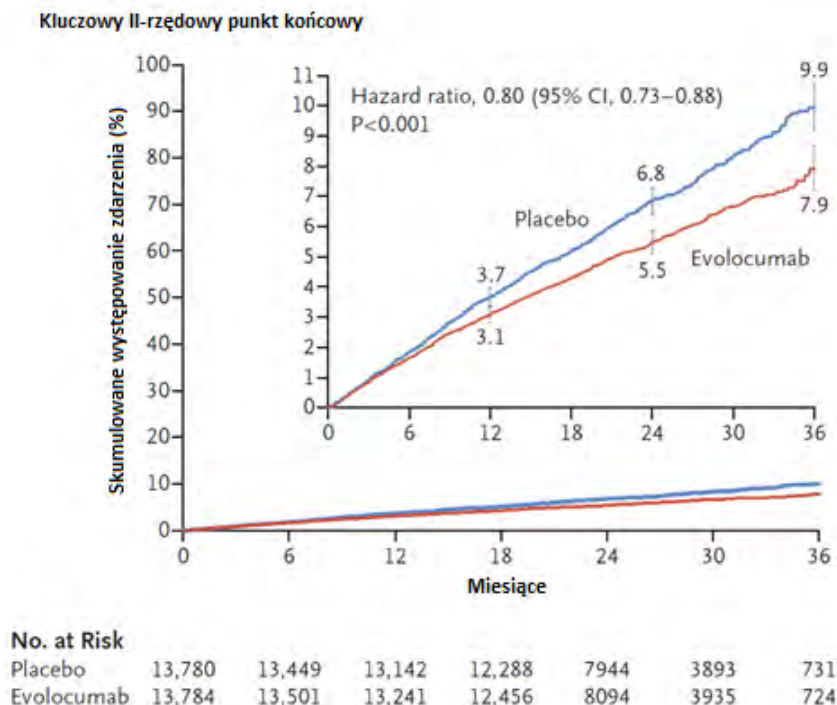
Tabela 15. Redukcja ryzyka w zakresie występowania kluczowego II-rzędowego p.k. w 1. i kolejnym roku leczenia.

Populacja	1. rok leczenia, HR [95%CI]	Kolejny rok leczenia, HR [95%CI]
Ogólna	0,84 [0,74; 0,96]	0,75 [0,66; 0,85]



Rysunek 4. Skumulowane występowanie zdarzeń w 1. i kolejnym roku u pacjentów z przynajmniej 1 czynnikiem wysokiego ryzyka [Sabatine 2018 suppl]

Skumulowany wskaźnik zdarzeń dla kluczowego II-rzędowego p.k. w populacji ogólnej dla 12-, 24- i 36-miesięcznego okresu obserwacji przedstawia poniższy wykres. Widoczny jest wzrost obserwowanego efektu leczenia EWO w czasie (redukcja ryzyka wystąpienia II-rzędowego p.k. w 1. roku vs w 2. roku leczenia: 19% vs 27%).



Rysunek 5. Skumulowany wskaźnik zdarzeń dla kluczowego II-rzędowego p.k. w populacji ogólnej [Sabatine 2017a]

### Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

Wyniki dla występowania zgonu z przyczyn CV dostępne były jedynie dla populacji ogólnej badania *FOURIER*, różnice pomiędzy grupami nie były jednak istotne statystycznie.

Tabela 16. Wyniki w zakresie redukcji ryzyka dla zgonu z przyczyn CV, okres obserwacji: 26 mies.

Populacja	Przyczyna zgonu	EWO n/N (%)	PLB n/N (%)	HR [95%CI]	p	RD [95%CI] <sup>a</sup>	NNT [95%CI] <sup>a</sup>
Ogólna (N=27 564)	Sercowo-naczyniowa	251/13 784 (1,8)	240/13 780 (1,7)	1,05 [0,88; 1,25]	0,62	0,00 [-;-]	nd <sup>b</sup>
	Ostry zawał mięśnia sercowego	25/13 784 (0,2)	30/13 780 (0,2)	0,84 [0,49; 1,42]	bd	0,00 [-;-]	nd <sup>b</sup>
	Udar	31/13 784 (0,2)	33/13 780 (0,2)	0,94 [0,58; 1,54]	bd	0,00 [-;-]	nd <sup>b</sup>
	Inna przyczyna CV niż MI/udar	195/13 784 (1,4)	177/13 780 (1,3)	1,1 [0,9; 1,35]	bd	0,00 [-;-]	nd <sup>b</sup>

bd – brak danych; nd – nie dotyczy; NS – nieistotny statystycznie; zapis: [-;-] oznacza [0,00; 0,00];

<sup>a</sup> Obliczenia własne;

<sup>b</sup> W przypadku wyników RD nieistotnych statystycznie nie przedstawiano wyników NNT.

### Zawał mięśnia sercowego

Wyniki dla występowania zawału mięśnia sercowego dostępne były dla populacji ogólnej badania *FOURIER*. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami zaobserwowano w przypadku populacji ogólnej (HR=0,73 [95%CI: 0,65; 0,82], p < 0,001) oraz

Tabela 17. Wyniki w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia zawału serca, okres obserwacji: 26 mies.

Populacja	EWO n/N (%)	PLB n/N (%)	HR [95%CI]	p	RD [95%CI] <sup>a</sup>	NNT [95%CI] <sup>a</sup>
Ogólna (N=27 564)	468/13 784 (3,4)	639/13 780 (4,6)	<b>0,73 [0,65; 0,82]</b>	<b>&lt;0,001<sup>#</sup></b>	<b>0,01 [0,01; 0,02]</b>	<b>83 [59; 129]</b>

bd – brak danych;

<sup>a</sup> Obliczenia własne wnioskodawcy;

<sup>#</sup> W opisie wyników w AK wnioskodawcy wartość p-value wskazano jako >0,001, jest to prawdopodobnie omyłka pisarska

Dla populacji ogólnej badania *FOURIER* określono również redukcję ryzyka wystąpienia zawału serca w 1. i kolejnym roku leczenia, gdzie w 1. roku wyniosła 20% (HR=0,80 [95%CI: 0,68; 0,94]) a w kolejnym roku leczenia 35% (HR=0,65 [95%CI: 0,55; 0,77]).

Tabela 18. Redukcja ryzyka w zakresie występowania zawału serca w pierwszym i kolejnym roku leczenia.

Populacja	1. rok leczenia, HR [95%CI]	Kolejny rok leczenia, HR [95%CI]
Ogólna	0,80 [0,68; 0,94]	0,65 [0,55; 0,77]

## Udar

Wyniki dotyczące występowania udaru ogółem oraz udaru niedokrwiennego dostępne były dla populacji ogólnej badania *FOURIER* oraz

Występowanie istotnych statystycznie różnic na korzyść terapii z udziałem EWO względem terapii z udziałem PLB zaobserwowano we wszystkich ww. populacjach.

Tabela 19. Wyniki w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia udaru i udaru niedokrwiennego, okres obserwacji: 26 mies.

Punkt końcowy	Populacja	EWO n/N (%)	PLB n/N (%)	HR [95%CI]	p	RD [95%CI] <sup>a</sup>	NNT [95%CI] <sup>a</sup>
Udar ogółem	Ogólna (N=27 564)	207/13 784 (1,5)	262/13 780 (1,9)	<b>0,79 [0,66; 0,95]</b>	<b>0,01</b>	0,00 [0,00; 0,01]	nd <sup>b</sup>
Udar niedokrwienny	Ogólna (N=27 564)	171/13 784 (1,2)	226/13 780 (1,6)	<b>0,75 [0,62; 0,92]</b>	<b>0,01</b>	0,00 [0,00; 0,01]	nd <sup>b</sup>

bd – brak danych; nd – nie dotyczy; NS – nieistotny statystycznie;

<sup>a</sup> Obliczenia własne;

<sup>b</sup> W przypadku wyników RD nieistotnych statystycznie nie przedstawiano wyników NNT.

Dla populacji ogólnej badania *FOURIER* określono również redukcję ryzyka wystąpienia udaru w 1. i kolejnym roku leczenia, jednak istotne statystyczne wyniki zaobserwowano jedynie w kolejnym roku leczenia, gdzie redukcja ryzyka wystąpienia udaru wyniosła 24% (HR=0,76 [95%CI: 0,6; 0,97]).

Tabela 20. Redukcja ryzyka w zakresie występowania udaru w 1. i kolejnym roku leczenia, okres obserwacji: 26 mies.

Populacja	1. rok leczenia, HR [95%CI]	Kolejny rok leczenia, HR [95%CI]
Ogólna	0,83 [0,63; 1,08]	0,76 [0,60; 0,97]

W populacji ogólnej analizowano również ryzyko występowania IS prowadzącego/nieprowadzącego do zgonu lub przemijającego ataku niedokrwiennego – zaobserwowane różnice są istotne statystycznie (HR=0,77 [95%CI: 0,65; 0,92], p-value = 0,003).



**Tabela 21. Wyniki w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia IS prowadzącego/nieprowadzącego do zgonu lub TIA, okres obserwacji: 26 mies.**

Populacja	EWO n/N (%)	PLB n/N (%)	HR [95%CI]	p	RD [95%CI] <sup>a</sup>	NNT [95%CI] <sup>a</sup>
Ogólna (N=27 564)	229/13 784 (1,7)	295/13 780 (2,1)	<b>0,77 [0,65; 0,92]</b>	0,003	0,00 [0,00; 0,01]	nd <sup>b</sup>

bd – brak danych; nd – nie dotyczy; NS – nieistotny statystycznie;  
<sup>a</sup> Obliczenia własne wnioskodawcy;  
<sup>b</sup> W przypadku wyników RD nieistotnych statystycznie nie przedstawiano wyników NNT.

### Rewaskularyzacja wieńcowa

Wyniki dotyczące konieczności przeprowadzania rewaskularyzacji wieńcowej dostępne były dla populacji ogólnej badania *FOURIER* oraz

Występowanie istotnych statystycznie różnic na korzyść terapii z udziałem EWO względem terapii z udziałem PLB zaobserwowano w populacji ogólnej badania (HR=0,78 [95%CI: 0,71; 0,86], p <0,001).

Przeprowadzono również analizę z podziałem na tryb przeprowadzenia rewaskularyzacji wieńcowej, tj. pilny i planowy, która również wykazała występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami badania na korzyść ramienia EWO. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 22. Wyniki w zakresie konieczności przeprowadzenia rewaskularyzacji wieńcowej, okres obserwacji: 26 mies.**

Punkt końcowy	Populacja	EWO n/N (%)	PLB n/N (%)	HR [95%CI]	p	RD [95%CI] <sup>a</sup>	NNT [95%CI] <sup>a</sup>
Rewaskularyzacja wieńcowa – ogółem	Ogólna (N=27 564)	759/13 784 (5,5)	965/13 780 (7,0)	<b>0,78 [0,71; 0,86]</b>	<0,001	<b>0,01 [0,01; 0,02]</b>	<b>67 [48; 107]</b>
Rewaskularyzacja wieńcowa - pilna	Ogólna (N=27 564)	403/13 784 (2,9)	547/13 780 (4,0)	<b>0,73 [0,64; 0,83]</b>	bd	<b>0,01 [0,01; 0,01]</b>	<b>96 [68; 163]</b>
Rewaskularyzacja wieńcowa - planowa	Ogólna (N=27 564)	171/13 784 (1,2)	504/13 780 (3,7)	<b>0,83 [0,73; 0,95]</b>	bd	<b>0,02 [0,02; 0,03]</b>	<b>42 [36; 49]</b>

bd – brak danych;  
<sup>a</sup> Obliczenia własne

Dla populacji ogólnej badania *FOURIER* określono również redukcję ryzyka przeprowadzenia rewaskularyzacji w 1. i kolejnym roku leczenia. W 1. roku leczenia istotne statystycznie wyniki odnotowano jedynie w przypadku rewaskularyzacji wieńcowej ogółem (HR=0,96 [95%CI: 0,74; 0,96]), natomiast w kolejnym roku leczenia również dla pilnej i planowej rewaskularyzacji (.

Tabela 23).

**Tabela 23. Redukcja ryzyka w zakresie rewaskularyzacji wieńcowej w 1. i kolejnym roku leczenia.**

Punkt końcowy	Populacja	1. rok leczenia, HR [95%CI]	Kolejny rok leczenia, HR [95%CI]
Rewaskularyzacja wieńcowa – ogółem	Ogólna	<b>0,84 [0,74; 0,96]</b>	<b>0,72 [0,63; 0,82]</b>
Rewaskularyzacja wieńcowa – pilna		0,84 [0,71; 1,0]	<b>0,63 [0,52; 0,75]</b>
Rewaskularyzacja wieńcowa – planowa		0,86 [0,72; 1,03]	<b>0,81 [0,68; 0,97]</b>

### Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej

Wyniki w zakresie hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej dostępne były jedynie dla populacji ogólnej badania – nie zaobserwowano jednak występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania.

**Tabela 24. Wyniki w zakresie redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, okres obserwacji: 26 mies.**

Populacja	EWO n/N (%)	PLB n/N (%)	HR [95%CI]	p	RD [95%CI] <sup>a</sup>	NNT [95%CI] <sup>a</sup>
Ogólna (N=27 564)	236/13 784 (1,7)	239/13 780 (1,7)	0,99 [0,82; 1,18]	0,89	0,0 [-;-]	nd <sup>b</sup>

nd – nie dotyczy; NS – nieistotny statystycznie; zapis: [-;-] oznacza [0,00; 0,00];  
<sup>a</sup> Obliczenia własne;

Populacja	EWO n/N (%)	PLB n/N (%)	HR [95%CI]	p	RD [95%CI] <sup>a</sup>	NNT [95%CI] <sup>a</sup>
-----------	-------------	-------------	------------	---	-------------------------	--------------------------

<sup>b</sup> W przypadku wyników RD nieistotnych statystycznie nie przedstawiano wyników NNT.

Dla populacji ogólnej badania *FOURIER* określono również redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu UA w 1. i kolejnym roku leczenia, wyniki nie były jednak istotne statystycznie (HR odpowiednio dla 1. vs kolejnych lat leczenia: 0,96 [0,77; 1,22] vs 0,99 [0,75; 1,30]).

### CVD

--	--	--	--	--	--	--



### CTTC

Wyniki w zakresie wystąpienia złożonego punktu końcowego CTTC (ang. *The Cholesterol Treatment Trialists Collaboration*), składającego się z nagłego zgonu wieńcowego, wystąpienia niezakończonych zgonem MI, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej, dostępne były jedynie dla populacji ogólnej badania, gdzie zaobserwowano występowanie istotnych statystycznie różnic na korzyść ramienia EWO (HR=0,83 [95%CI: 0,77; 0,9], p <0,001).

Tabela 26. Wyniki w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego CTTC, okres obserwacji: 26 mies.

Populacja	EWO n/N (%)	PLB n/N (%)	HR [95%CI]	p	RD [95%CI] <sup>a</sup>	NNT [95%CI] <sup>a</sup>
Ogólna (N=27 564)	1 271/13 784 (9,2)	1 512/13 780 (11,0)	<b>0,83 [0,77; 0,9]</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,02 [0,01; 0,02]</b>	<b>57 [41; 97]</b>

<sup>a</sup> Obliczenia własne

Dla populacji ogólnej badania *FOURIER* określono również redukcję ryzyka w zakresie CTTC w 1. i kolejnym roku leczenia. Różnice pomiędzy ramionami badania były istotne statystycznie zarówno w 1., jak i kolejnym roku (HR=0,87 [95%CI: 0,87; 0,97] oraz HR=0,78 [95%CI: 0,71; 0,86]).

Tabela 27. Redukcja ryzyka w zakresie występowania złożonego punktu końcowego CTTC w 1. i kolejnym roku leczenia, okres obserwacji: 26 mies.

Populacja	1. rok leczenia, HR [95%CI]	Kolejny rok leczenia, HR [95%CI]
Ogólna	0,87 [0,87; 0,97]	0,78 [0,71; 0,86]

### Poważne zdarzenia dotyczące kończyn

W ramach poważnych zdarzeń dotyczących kończyn analizowano:

- poważne zdarzenia niepożądane dotyczące kończyn (ang. *major adverse limb events*, MALE) - złożony punkt końcowy, w skład którego wchodzi punkty końcowe tj. ostre niedokrwienie kończyn (ang. *acute limb ischemia*, ALI), poważne amputacje (poniżej lub powyżej kolana) oraz pilna rewaskularyzacja;
- rewaskularyzację obwodową;
- złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn CV, wystąpienie MI, udaru, MALE.

Wyniki w zakresie redukcji ryzyka ww. punktów końcowych dostępne były dla populacji ogólnej badania *FOURIER* oraz

### MALE

W odniesieniu do złożonego punktu końcowego – MALE - występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania zaobserwowano w populacji ogólnej badania HR=0,58 [95%CI: 0,38; 0,88], p <0,01 Istotne statystycznie wyniki zaobserwowano również w populacji ogólnej badania w przypadku ostrego

niedokrwienia kończyn (ALI) lub poważnej amputacji, jak również ALI analizowanego oddzielnie (HR=0,52 [95%CI: 0,31; 0,89] oraz HR=0,55 [95%CI: 0,31; 0,97]). Szczegółowe wyniki dla złożonego punktu końcowego MALE oraz składowych punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Wyniki w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia MALE oraz punktów składowych MALE, okres obserwacji: 26 mies.

Punkt końcowy	Populacja	EWO n/N (%)	PLB n/N (%)	HR [95%CI]	p	RD [95%CI] <sup>a</sup> b
MALE	Ogólna (N=27 564)	37 <sup>a</sup> /13 784 (0,27)	62/13 780 (0,45)	0,58 [0,38; 0,88]	0,0093	0,00 [-;-]
ALI lub poważna amputacja	Ogólna (N=27 564)	23 <sup>a</sup> /13 784 (0,2)	40 <sup>a</sup> /13 780 (0,3)	0,52 [0,31; 0,89]	bd	0,00 [-;-]
ALI	Ogólna (N=27 564)	21 <sup>a</sup> /13 784 (0,15)	33 <sup>a</sup> /13 780 (0,24)	0,55 [0,31; 0,97]	bd	0,00 [-;-]
Poważna amputacja	Ogólna (N=27 564)	4 <sup>a</sup> /13 784 (0,03)	7 <sup>a</sup> /13 780 (0,05)	0,57 [0,17; 1,95]	bd	0,00 [-;-]
Rewaskularyzacja obwodowa kończyn - pilna	Ogólna (N=27 564)	18/13 784 (0,13)	29/13 780 (0,21)	0,69 [0,38; 1,26]	bd	0,00 [-;-]

bd – brak danych; zapis: [-;-] oznacza [0,00; 0,00];  
<sup>a</sup> Obliczenia własne;  
<sup>b</sup> W przypadku wyników RD nieistotnych statystycznie nie przedstawiano wyników NNT.

### Rewaskularyzacja obwodowa

W przypadku konieczności przeprowadzenia rewaskularyzacji obwodowej

Tabela 29. Wyniki w zakresie konieczności przeprowadzenia rewaskularyzacji obwodowej, okres obserwacji: 26 mies.

Populacja	EWO n/N (%)	PLB n/N (%)	HR [95%CI]	p	RD [95%CI] <sup>a</sup> b
Ogólna (N=27 564)	357/13 784 (2,59)	328/13 780 (2,38)	1,08 [0,92; 1,27]	0,33	0,0 [-0,01; 0,00]

<sup>a</sup> Obliczenia własne;  
<sup>b</sup> W przypadku wyników RD nieistotnych statystycznie nie przedstawiano wyników NNT.

### Zgon z przyczyn CV, wystąpienie MI, udaru, MALE

W odniesieniu do ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, występowania MI, udaru lub MALE, we wszystkich analizowanych populacjach zaobserwowano występowanie istotnych statystycznie różnic.

oraz

w populacji ogólnej badania (HR=0,79 [95%CI: 0,72; 0,87], p <0,001), [REDACTED]

**Tabela 30. Wyniki w zakresie wystąpienia złożonego punktu końcowego: zgon z przyczyn CV, wystąpienie MI, udaru, MALE, okres obserwacji: 26 mies.**

Populacja	EWO n/N (%)	PLB n/N (%)	HR [95%CI]	p	RD [95%CI] <sup>a</sup>	NNT [95%CI] <sup>a</sup>
Ogólna (N=27 564)	952/13 784 (6,9)	1 199/13 780 (8,7)	<b>0,79 [0,72; 0,87]</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,02 [0,01; 0,02]</b>	<b>56 [42; 87]</b>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

<sup>a</sup> Obliczenia własne

### Zgon z jakiegokolwiek przyczyny

Występowanie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny analizowano w populacji ogólnej badania *FOURIER*, populacji pacjentów [REDACTED]

**Tabela 31. Wyniki w zakresie wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, okres obserwacji: 26 mies.**

Populacja	EWO n/N (%)	PLB n/N (%)	HR [95%CI]	p	RD [95%CI] <sup>a b</sup>
Ogólna (N=27 564)	444/13 784 (3,2)	426/13 780 (3,1)	1,04 [0,91; 1,19]	0,54	0,00 [-0,01; 0,00]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

<sup>a</sup> Obliczenia własne;  
<sup>b</sup> W przypadku wyników RD nieistotnych statystycznie nie przedstawiano wyników NNT.

### Zmiana poziomu LDL-C

W grupie pacjentów przyjmujących ewolokumab, po 48-tygodniowym okresie obserwacji, stężenie LDL-C było średnio o 59-61% niższe niż u pacjentów z grupy kontrolnej. Mediana absolutnej redukcji stężenia LDL-C w ramieniu EWO w porównaniu do ramienia PLB wyniosła 56-58 mg/dl. Zaobserwowane różnice są istotne statystycznie.

Stężenie LDL-C w ramieniu EWO zostało zmniejszone [REDACTED] i utrzymywało się na zbliżonym poziomie przez cały okres trwania badania. [REDACTED]

W populacji ogólnej badania *FOURIER*, po 48-tygodniowym okresie obserwacji, 87% pacjentów z ramienia EWO i 18% pacjentów z ramienia PLB osiągnęło poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl, 67% pacjentów z ramienia EWO i 0,5% pacjentów z ramienia PLB osiągnęło poziom LDL-C ≤ 40 mg/dl, a poziom LDL-C C ≤ 25 mg/dl osiągnęło 42% pacjentów z ramienia EWO i < 0,1% pacjentów z ramienia PLB. Wskazane różnice są istotne statystycznie (p<0,001).

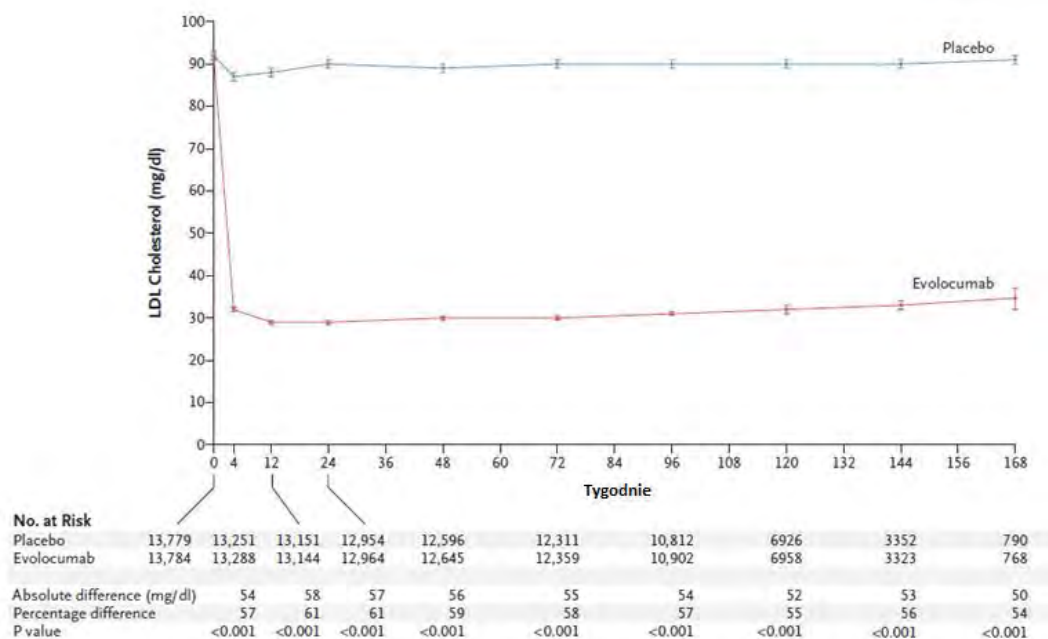
**Tabela 32. Zmiana poziomu LDL-C po 48-tygodniowym okresie obserwacji, okres obserwacji: 48 mies.**

Populacja	% redukcja LDL-C, średnia [95%CI], EWO vs PLB	Absolutna redukcja LDL-C (mg/dl), średnia [95%CI] EWO vs PLB	p	EWO poziom LDL-C (mg/dl), mediana [IQR]	PLB poziom LDL-C (mg/dl), mediana [IQR]
Ogólna	59 [58; 60]	56 [55; 57]	<0,001	30 [19; 46]	bd
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

IQR (ang. *interquartile range*) – przedział międzykwartyłowy

Tabela 33. Poziom LDL-C w populacji ogólnej badania *FOURIER* po 48-tygodniowym okresie obserwacji

Populacja	Poziom LDL-C	EWO (%)	PLB (%)	p
Ogólna	≤ 70 mg/dl	87	18	<0,001
	≤ 40 mg/dl	67	0,5	
	≤ 25 mg/dl	42	<0,1	



Rysunek 6. Zmiana stężenia LDL-C w populacji ogólnej badania *FOURIER* [Sabatine 2017a].

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności praktycznej

#### 4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa w badaniu *FOURIER* analizowany był jedynie w populacji ogólnej badania

Wyniki przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa EWO do PLB dodanych do standardowej terapii hipolipemizującej. Zastosowanie EWO wiąże się natomiast z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia zaćmy oraz parametrów laboratoryjnych dotyczących poziomu kinazy kreatynowej,

Występowanie istotnych statystycznie różnic na niekorzyść EWO odnotowano jedynie w przypadku reakcji występujących w miejscu wstrzyknięcia (RR=1,35 [95%CI: 1,14; 1,61]) w populacji ogólnej badania. Tym niemniej należy zauważyć, iż w obu grupach występowały one u niewielkiego odsetka chorych (odpowiednio u 2,1 vs. 1,6% pacjentów) i w przeważającej większości (ok. 90% reakcji w obu grupach) zostały zaklasyfikowane jako łagodne. Stosowanie interwencji ze względu na występujące reakcje w miejscu wstrzyknięcia przerwało po 0,1% pacjentów w obu grupach.

Częstość występowania zdarzeń neurokognitywnych była podobna w obu ramionach badania, jak również zbliżona w populacji ogólnej (EWO vs PLB: 1,6 vs 1,5%) i różnice pomiędzy badanymi grupami były nieistotne statystycznie.

Tabela 34. Zestawienie występowania AEs w populacji ogólnej badania FOURIER oraz populacji [REDACTED], okres obserwacji: 26 mies.

Punkt końcowy	Populacja	EWO n/N (%)	PLB n/N (%)	RR [95%CI] <sup>a</sup>	NNH [95%CI] <sup>a</sup>
AE ogółem	Ogólna	10 664/13 769 (77,4)	10 644/13 756 (77,4)	1,0 [0,99; 1,01]	nd <sup>b</sup>
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SAE	Ogólna	3 410/13 769 (24,8)	3 404/13 756 (24,7)	1,0 [0,96; 1,04]	nd <sup>b</sup>
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AE powiązane z leczeniem, prowadzące do przerwania badania	Ogólna	226/13 769 (1,6)	201/13 756 (1,5)	1,12 [0,93; 1,36]	nd <sup>b</sup>
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Ogólna	296/13 769 (2,1)	219/13 756 (1,6)	<b>1,35 [1,14; 1,61]</b>	<b>179 [114; 421]</b>
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Reakcje alergiczne	Ogólna	420/13 769 (3,1)	393/13 756 (2,9)	1,07 [0,93; 1,22]	nd <sup>b</sup>
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AE mięśniowe	Ogólna	682/13 769 (5,0)	656/13 756 (4,8)	1,04 [0,94; 1,15]	nd <sup>b</sup>
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rabdomioliza	Ogólna	8/13 769 (0,1)	11/13 756 (0,1)	0,73 [0,29; 1,81]	nd <sup>b</sup>
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zaćma	Ogólna	228/13 769 (1,7)	242/13 756 (1,8)	0,94 [0,79; 1,13]	nd <sup>b</sup>
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rozpoznana cukrzyca	Ogólna	677/8 337 (8,1)	644/8 339 (7,7)	1,05 [0,95; 1,17]	nd <sup>b</sup>
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zdarzenie neurokognitywne	Ogólna	217/13 769 (1,6)	202/13 756 (1,5)	1,07 [0,89; 1,3]	nd <sup>b</sup>
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Poziom aminotransferazy > 3-krotność górnej granicy normy	Ogólna	240/13 543 (1,8)	242/13 523 (1,8)	0,99 [0,83; 1,17]	nd <sup>b</sup>
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Poziom kinazy kreatynowej > 5-krotność górnej granicy normy	Ogólna	95/13 543 (0,7)	99/13 523 (0,7)	0,96 [0,72; 1,27]	nd <sup>b</sup>
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

nd – nie dotyczy  
<sup>a</sup> Obliczenia własne;  
<sup>b</sup> W przypadku wyników RR nieistotnych statystycznie nie przedstawiano wyników NNH.

### Badanie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

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

W toku wyszukiwania uzupełniającego, analitycy Agencji nie odnaleźli innych badań. [redacted]

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

###### Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej URPLW MiPB ([www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)) nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Repatha.

###### Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Repatha.

Przeszukano także Europejską bazę danych zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych leków (<http://www.adrreports.eu/pl/>). Wszystkie zareportowane zdarzenia, z uwzględnieniem podziału na zdarzenia raportowane przez osoby wykonujące zawód medyczny i niewykonujące zawodu medycznego, zostały zestawione w tabeli poniżej.



Tabela 36. Zgłoszenia o podejrzanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ewolokumab - Europejska baza danych zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych leków.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszone przez osoby wykonujące zawody medyczne	Zgłoszone przez osoby niewykonujące zawodów medycznych	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	34	3	37
Zaburzenia serca	292	17	309
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	5	0	5
Zaburzenia ucha i błędnika	65	13	78
Zaburzenia endokrynologiczne	7	0	7
Zaburzenia oka	115	14	129
Zaburzenia żołądkowo – jelitowe	468	48	516
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	1 132	124	1 256
Zaburzenia wątroby	46	3	49
Zaburzenia układu immunologicznego	120	7	127
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	375	41	416
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	361	37	398
Nieprawidłowe wyniki badań	443	47	490
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	125	16	141
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	857	101	958
Choroby nowotworowe	83	4	87
Zaburzenia układu nerwowego	594	80	674
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2	0	2
Problemy związane z produktem	26	4	30
Zaburzenia psychiczne	196	20	116
Zaburzenia nerek i układu moczowego	105	14	119
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	27	3	30
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	370	54	324
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	463	59	522
Sytuacje społeczne	28	2	30
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	211	21	232
Zaburzenia naczyniowe	157	25	182
<b>Łącznie</b>	<b>6 707</b>	<b>757</b>	<b>7 264</b>

### Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

W ramach przeszukiwania strony internetowej Amerykańskiej Agencji Leków, wnioskodawca odnalazł 3 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa zastosowania produktu leczniczego Repatha. Komunikaty pochodzą z Systemu Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*, FAERS):

- choroby grypopodobne (FAERS: 07-09.2018)  
Ulotka produktu leczniczego Repatha została uzupełniona o dane w zakresie zdarzeń niepożądanych uzyskane po dopuszczeniu leku do obrotu. W wymienionych zdarzeniach znajdują się choroby grypopodobne, zaznaczono jednak, że z racji dobrowolnego raportowania przez pacjentów zdarzeń niepożądanych oraz nieznannej wielkości populacji przyjmującej lek, nie jest możliwe szczegółowe oszacowanie ryzyka wystąpienia wspomnianego zdarzenia bądź określić związek między przyjmowaniem leku a pojawianiem się chorób grypopodobnych.
- obrzęk naczynioruchowy (ang. *angioedema*) (FAERS: 04-06.2018) - FDA jest w trakcie oceny konieczności działań regulacyjnych;

- infekcje bakteryjne skóry i tkanki podskórnej (FAERS: 04-06.2017) - FDA jest w trakcie oceny konieczności działań regulacyjnych.

#### **WHO Uppsala Monitoring Centre**

Na stronie internetowej WHO Uppsala Monitoring Centre ([www.vigiaccess.org](http://www.vigiaccess.org)), wnioskodawca odnalazł bazę zawierającą zgłoszenia podejrzewanych działań niepożądanych u pacjentów stosujących ewolokumab. Najczęściej występujące zdarzenia dotyczyły: ogólnych zaburzeń i reakcji w miejscu podania, zranień, zatruc i powikłań związanych z procedurami i zaburzeń oddechowych, klatki piersiowej i śródpiersia. W sumie zgłoszono 74 488 zdarzeń. Szczegóły w Tab. 37 AK wnioskodawcy.

### **4.3. Komentarz Agencji**

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych dotyczących wnioskowanej technologii medycznej.

## 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

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem AE wnioskodawcy „jest ocena opłacalności produktu leczniczego Repatha (ewolokumab, EWO) stosowanego w skojarzeniu z maksymalnymi tolerowanymi dawkami (MTD) statyn (STA) i ezetymibem (EZE) u pacjentów z [REDACTED], [REDACTED]

w porównaniu z kontynuacją terapii MTD statyn i EZE.”

##### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

##### Porównywane interwencje

Ewolokumab w skojarzeniu ze statynami i ezetymibem porównano z kontynuacją terapii statynami i ezetymibem.

##### Perspektywa

W analizie podstawowej AE wnioskodawcy przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ). W ramach deterministycznej analizy wrażliwości (DSA) uwzględniono również perspektywę wspólną, tj. NFZ + pacjent.

##### Horyzont czasowy

Dożywotni horyzont czasowy, modelowanie przebiegu leczenia przeprowadzono [REDACTED]

##### Model

Model wykonano w programie Microsoft Excel i dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Przedstawiony przez wnioskodawcę model [REDACTED]



Rysunek 9. Struktura modelu.



### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Charakterystyka pacjentów

Dane dotyczące charakterystyki wejściowej pacjentów w zakresie wieku [redacted], płci [redacted] i stężenia LDL-C [redacted]

przyjęto na podstawie badania klinicznego *FOURIER*. Dodatkowo, w celu określenia rozkładu początkowego pacjentów pomiędzy stany zdrowia w modelu, uwzględniono dane [redacted]

#### Skuteczność kliniczna

Podstawowym źródłem danych dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w skojarzeniu ze statynami i ezetymibem względem kontynuacji terapii statynami i ezetymibem w ocenianej populacji jest badanie *CTCC 2010*.

Dla pozostałych interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano dane odnalezione w wyniku przeglądu literatury.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wybranych parametrów dotyczących skuteczności ocenianej technologii oraz źródeł danych na podstawie których zostały określone.

Tabela 37. Zestawienie wejściowych parametrów dotyczących skuteczności ocenianej interwencji.

Lp.	Parametr modelu	Wartość	Źródła danych
1	[redacted]	[redacted]	badanie <i>FOURIER</i>
2	[redacted]	[redacted]	
3	[redacted]	[redacted]	badanie <i>CTTC 2010</i>
4	[redacted]	[redacted]	Dane z rejestru REACH z uwzględnieniem danych z polskiego rejestru TERCET, badanie <i>FOURIER</i>
5	[redacted]	[redacted]	badanie <i>CTTC 2010</i>  <i>Wilson 2012</i>
	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	

6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Rocznik Demograficzny 2018
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	

### Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków (ewolokumab, statyn i ezetymibu) i ich podania;
- koszt diagnostyki przy kwalifikacji do leczenia ewolokumabem;
- koszty monitorowania terapii;
- koszty związane z [redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie parametrów kosztowych oraz źródeł danych na podstawie, których zostały określone.

Tabela 38. Zestawienie wejściowych parametrów kosztowych modelu.

Lp.	Parametr modelu	Wartość	Źródła danych
1	Cena hurtowa produktu leczniczego Repatha za opakowanie jednostkowe	<p><u>Wariant bez RSS:</u></p> <p>- opakowanie 140 mg 1 wstrzykiwacz: [redacted]</p> <p>- opakowanie 140 mg 2 wstrzykiwacze: [redacted]</p> <p><u>Wariant z RSS:</u></p> <p>- opakowanie 140 mg 1 wstrzykiwacz: [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>- opakowanie 140 mg 2 wstrzykiwacze: [redacted]</p> <p>[redacted]</p>	Dane wnioskodawcy
2	Koszty podania ewolokumabu	<p>Koszt 1 wizyty z perspektywy NFZ/perspektywy wspólnej – 108,16 zł</p> <p>Liczba wizyt w ciągu roku – 3,26</p> <p>Koszt roczny z perspektywy NFZ/wspólnej – 352,60 zł/rok</p>	załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 30/2019/DGL, ChPL Repatha
3	Koszty monitorowania i kwalifikacji do programu lekowego (EWO)	Koszt roczny z perspektywy NFZ/wspólnej – 100,00 zł/rok	[redacted] zał. Nr 2 Zarządzenia Nr 30/2019/DGL Prezesa NFZ
4	Koszty statyn i ezetymibu	<p><u>Koszty statyn łącznie (NFZ):</u></p> <p>- 82,84 zł bez RSS</p> <p>- 78,24 zł z RSS</p> <p><u>Koszty statyn łącznie (NFZ+pacjent):</u></p> <p>- 170,31 zł bez RSS</p> <p>- 165,71 zł z RSS</p> <p><u>Koszty ezetymibu (NFZ):</u></p> <p>- 256,63 zł bez RSS</p> <p>- 257,20 zł z RSS</p> <p><u>Koszty ezetymibu (NFZ+pacjent):</u></p> <p>- 384,72 zł bez RSS</p>	IKarPro, [redacted] komunikaty DGL (szczegóły patrz AE wnioskodawcy Aneks 3. str. 137-153)

		- 385,29 zł z RSS	
5	Koszty podania statyn i ezetymibu*	Koszt roczny z perspektywy NFZ/wspólnej – 107,49 zł/rok	Założenia własne wnioskodawcy, zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ
6	Koszty monitorowania terapii statynami i ezetymibem	Koszt jednej wizyty – 69,56 zł	
7	[redacted]	[redacted] – 1 rok po zdarzeniu: Łączny koszt (NFZ) – [redacted] Łączny koszt (NFZ+pacjent) - [redacted] [redacted] – kolejne lata po zdarzeniu: Łączny koszt (NFZ) – [redacted] Łączny koszt (NFZ+pacjent) – [redacted]	Statystyki JGP, AE Praluent (Alirokumab), informator NFZ, Obwieszczenie MZ, AE wnioskodawcy Aneks 3 str. 137-153
		1 rok po zdarzeniu: Łączny koszt (NFZ) – [redacted] Łączny koszt (NFZ+pacjent) – [redacted] Kolejne lata: Łączny koszt (NFZ) – [redacted] Łączny koszt (NFZ+pacjent) – [redacted] [redacted] 1 rok po zdarzeniu: Łączny koszt (NFZ/NFZ+pacjent) – [redacted] [redacted] Łączn koszt (NFZ) – [redacted]	
*średnia ważona			
**koszt obliczany jako minimum z kosztów leczenia [redacted] w kolejnych latach po ich wystąpieniu			

### Użyteczności stanów zdrowia

W AE wnioskodawcy uwzględniono 2 zestawy użyteczności:

- [redacted]
- [redacted]

W badaniu [redacted]

- [redacted]
- [redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte użyteczności stanów zdrowia.

Tabela 39. Wartości i źródła danych przyjętych użyteczności stanów zdrowia.

Stan zdrowia	Rok wystąpienia zdarzenia (ostre stany zdrowia)	Kolejne lata (przewlekłe stany zdrowia)	Źródło
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ponadto,

### Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną oraz jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano niepewne parametry analizy. Szczegóły dotyczące testowanych parametrów przedstawiono w rozdziale 5.2.3 „Wyniki analizy wrażliwości”.

### Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki z perspektywy wspólnej testowano w ramach analizy wrażliwości AE wnioskodawcy.

#### Populacja 1.

*Wyłącznie koszt leku			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ewolokumabu w skojarzeniu ze statynami i ezetymibem w miejsce terapii statynami w skojarzeniu z ezetymibem jest . Oszacowany dla porównania EWO + MTD STA + EZE vs. MTD STA + EZE, :

- ICUR
- ICER

bez uwzględnienia RSS.

*Wyłącznie koszt leku			



Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ewolokumabu w skojarzeniu ze statynami i ezetymibem w miejsce terapii statynami w skojarzeniu z ezetymibem jest [redacted]. Oszacowany dla porównania EWO + MTD STA + EZE vs. MTD STA + EZE, [redacted]:

- ICUR [redacted]
- ICER [redacted]

z uwzględnieniem RSS.

### Populacja 2. ([redacted])

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*Wyłącznie koszt leku

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ewolokumabu w skojarzeniu ze statynami i ezetymibem w miejsce terapii statynami w skojarzeniu z ezetymibem jest [redacted]. Oszacowany dla porównania EWO + MTD STA + EZE vs. MTD STA + EZE, [redacted]:

- ICUR [redacted]
- ICER [redacted]

bez uwzględnienia RSS.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*Wyłącznie koszt leku

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ewolokumabu w skojarzeniu ze statynami i ezetymibem w miejsce terapii statynami w skojarzeniu z ezetymibem jest [redacted]. Oszacowany dla porównania EWO + MTD STA + EZE vs. MTD STA + EZE, [redacted]:

- ICUR [redacted]
- ICER [redacted]

z uwzględnieniem RSS.

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W przyjętym horyzoncie czasowym, wartość ceny zbytu netto dla opakowania EWO, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania EWO w skojarzeniu ze MTD STA + EZE zamiast komparatora jest równy progowi<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

Oszacowana wartość progowa jest **niższa** od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Z uwagi na fakt, że do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie kliniczne *FOURIER*, w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (EWO) w skojarzeniu z MTD STA i EZE nad komparatorem (MTD STA + EZE), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

## 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

### **Probabilistyczna analiza wrażliwości**

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) parametrom modelu przypisano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje (1 000) dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z przyjętych rozkładów prawdopodobieństwa. Ponadto, wnioskodawca przeprowadził walidację próbkowania poprzez porównanie wartości deterministycznych średniej i błędu standardowego z wartościami probabilistycznymi średniej i odchylenia standardowego z 10 000 losowych wartości z każdego rozkładu.

W poniższej tabeli przedstawiono parametry uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

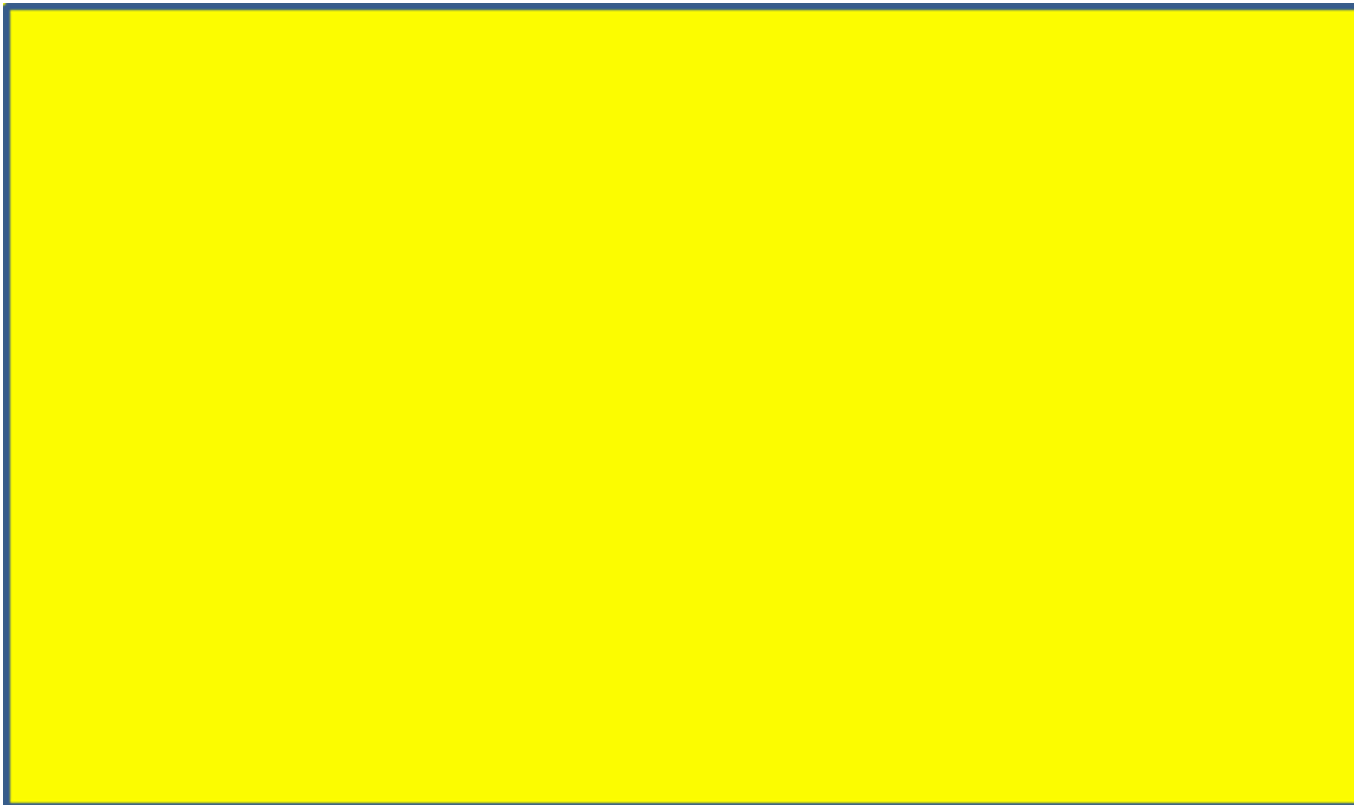
Tabela 44. Parametry uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Zmienna	Rozkład
koszty stanów zdrowotnych	gamma
wartości użyteczności	beta
względna redukcja stężenia cholesterolu LDL	beta
wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych	lognormalny

Wyniki z RSS dla QALY

Populacja 1.:

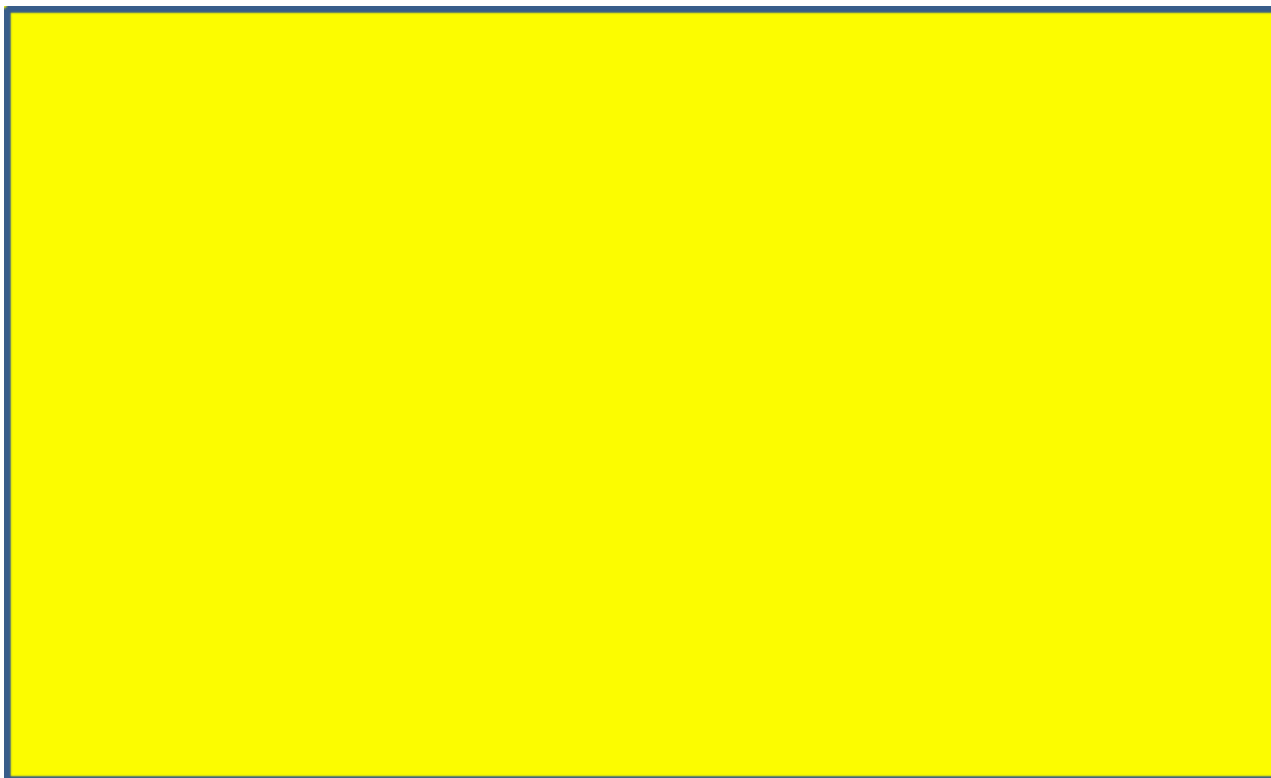
<sup>1</sup> 147 024 zł



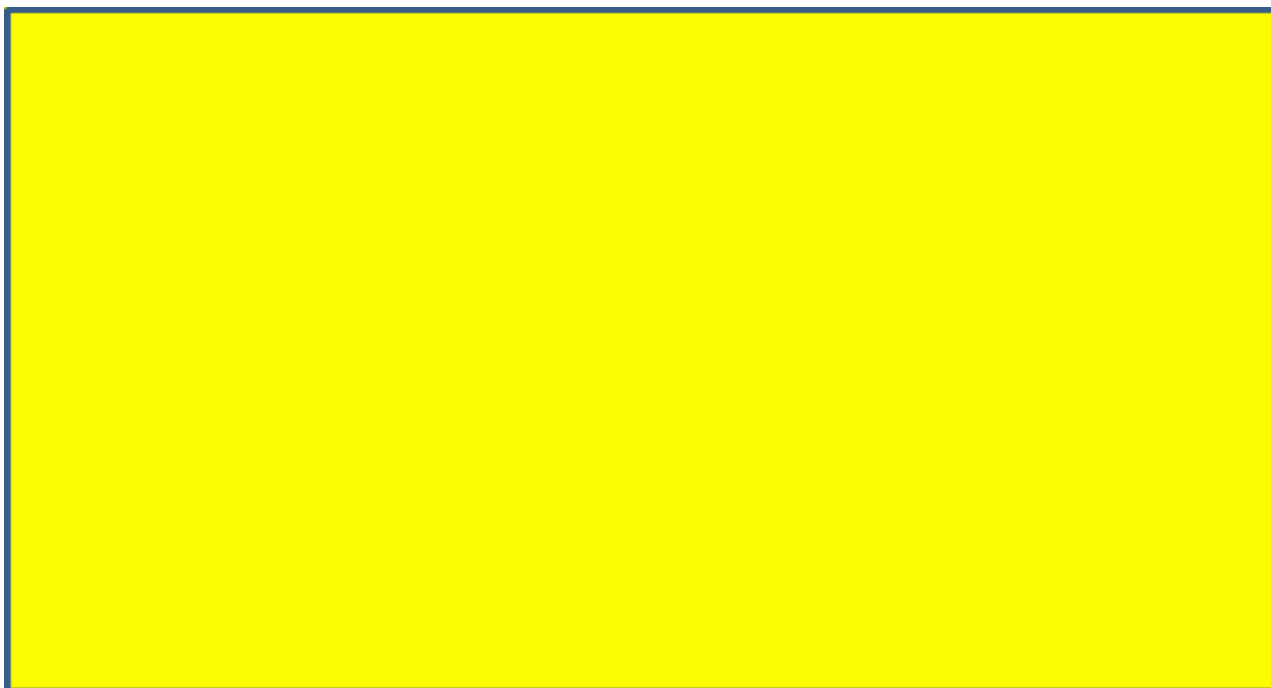
Na wykresie poniżej przedstwiono krzywą akceptowalności dla populacji 1 przy uwzględnieniu RSS.



**Populacja 2.:** [redacted]



Na wykresie poniżej przedstawię krzywą akceptowalności dla populacji 2. przy uwzględnieniu RSS.



### Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości scenariusze.

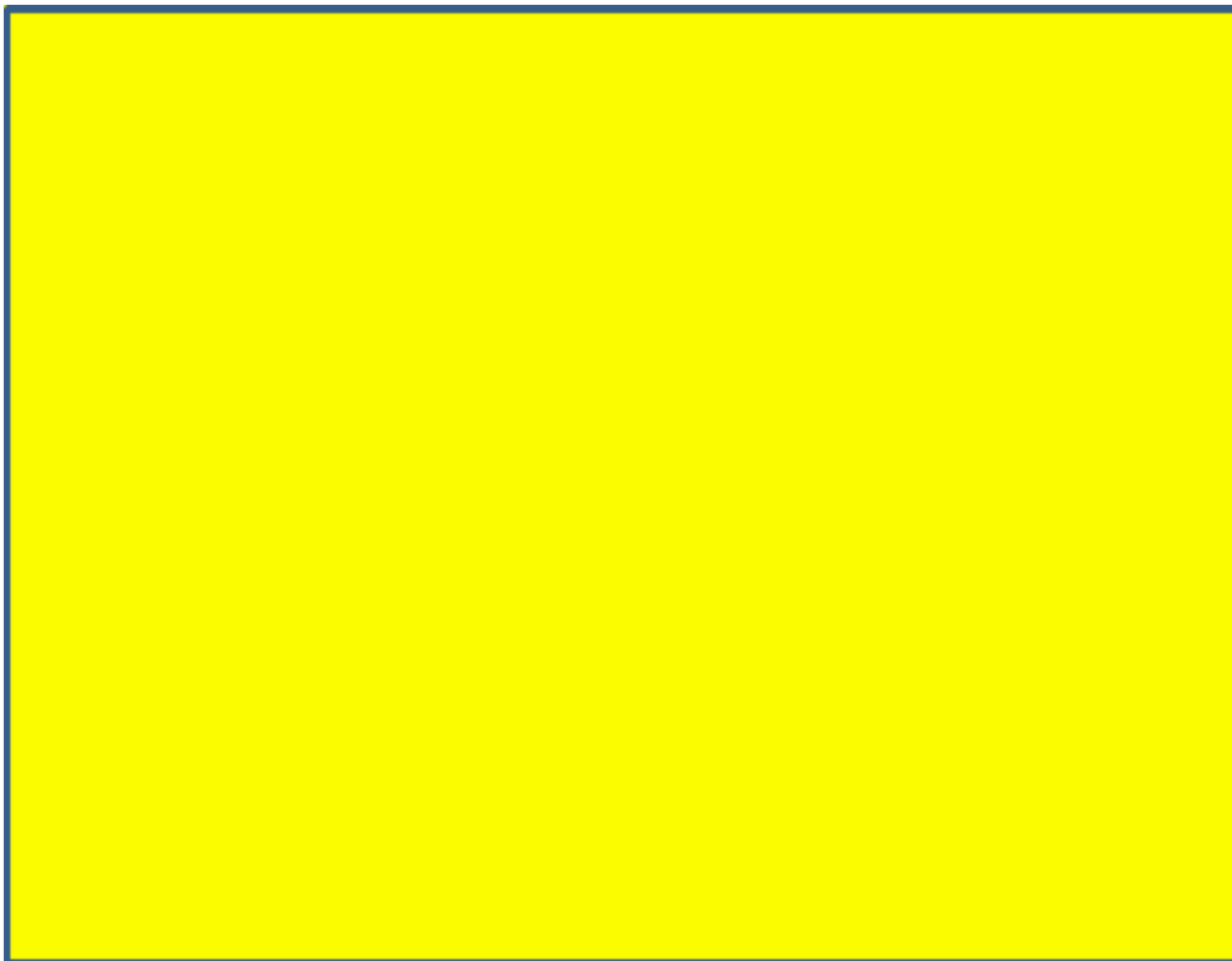
**Tabela 45. Scenariusze wykorzystywane w jednokierunkowej analizie wrażliwości.**

Scenariusz *	Scenariusz AW/oznaczenie scenariusza (AE Wnioskodawcy)	Wartość parametru przed zmianą – BC	Wartość parametru po zmianie - SA	
2	Dyskontowanie	SA 1	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (wytyczne AOTMIT, patrz rozdz. 6.10 AE wnioskodawcy)	Alternatywy w oparciu o wytyczne AOTMIT: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych
3	Perspektywa	SA 2	Perspektywa NFZ (rozdz.3 AE wnioskodawcy)	Perspektywa NFZ + pacjenta
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	Bazowe stężenie LDL-C	SA 4a	Średni poziom LDL-C z badania FOURIER (rozdz. 6.5.1 AE wnioskodawcy)	Dolna granica przedziału ufności
8		SA 4b		Górna granica przedziału ufności
9	[REDACTED]	SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**\*scenariusz nr 1 przypisano do analizy podstawowej**

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w postaci wykresu tornado. Wyniki odnoszą się do wariantu z RSS, z perspektywy płatnika publicznego, dla QALY.

**Populacja 1.:**



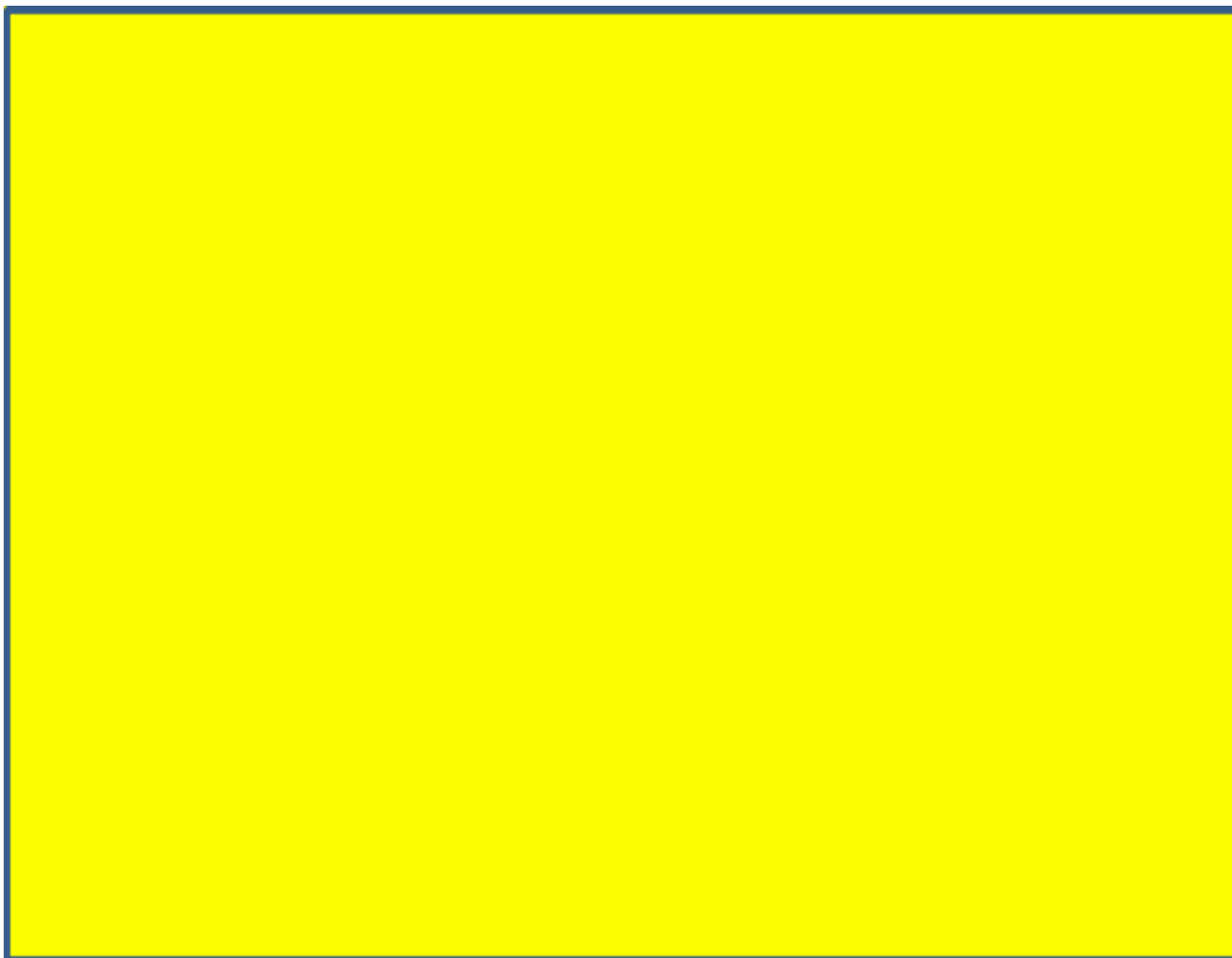
W żadnym ze scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości przy uwzględnieniu RSS nie dochodzi do zmiany wnioskania opłacalności technologii ocenianej względem komparatora w porównaniu ze scenariuszem podstawowym.

Wyniki DSA wykazały umiarkowaną zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności.

Najwyższy wzrost wartości ICUR

Natomiast najwyższy spadek wartości

**Populacja 2.:**



W żadnym ze scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości przy uwzględnieniu RSS nie dochodzi do zmiany wnioskowania opłacalności technologii ocenianej względem komparatora w porównaniu ze scenariuszem podstawowym.

Wyniki DSA wykazały umiarkowaną zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności.

Najwyższy wzrost wartości ICUR

Natomiast najwyższy spadek wartości

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 46. 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	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ+pacjent). Z powodu wnioskowanego sposobu finansowania wyniki analiz z obu perspektyw są praktycznie tożsame.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę wykonano w dożywotnym horyzoncie czasowym (modelowanie przebiegu leczenia przeprowadzono u pacjentów).
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	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne)
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy wykonali zarówno probabilistyczną jak i deterministyczną jednokierunkową analizę wrażliwości.

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wybór techniki analitycznej, długości horyzontu czasowego, typu i struktury modelu, rodzaju oraz zakresu uwzględnionych w modelu danych zostały dobrze uzasadnione.

Nie pominięto danych mogących w istotny sposób wpłynąć na wyniki analiz.

Konstrukcję modelu należy uznać za prawidłową.

Ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają z ograniczeń analizy klinicznej oraz uwzględnionych w niej badań klinicznych.

#### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Największy wpływ na wynik analizy miało: przyjęcie

Wielkość parametru ICUR przekroczyła aktualny próg opłacalności.

Wartości przyjęte przez wnioskodawcę dla kluczowych założeń modelu, tj. dotyczących różnicy efektu klinicznego, użyteczności stanów zdrowia i najważniejszych kosztów należy uznać za prawidłowe.

Wątpliwości mógłby wzbudzić jedynie fakt, że całkowity horyzont modelu obejmował

Najbardziej wrażliwe wartości danych wejściowych w modelu wnioskodawcy zostały dobrze uzasadnione. W niektórych przypadkach, z powodu brak alternatywnych danych, przyjmowano wartości arbitralnie. Analitycy nie zidentyfikowali alternatywnych danych.

Nie pominięto innych istotnych czynników mogących mieć wpływ na wyniki.



### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidację modelu [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia ewolokumabem w populacji pacjentów z [redacted]. Wnioskodawca odnalazł 7 analiz ekonomicznych: *Arrieta 2017a, Arietta 2017b, Toth 2017, Kumar 2018, Villa 2017, Gandra 2016 oraz Korman 2018*. Szczegółowe informacje na temat tych analiz zamieszczono w rozdziale 5.4. Komentarz Agencji.

[redacted]

### 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

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia ewolokumabem w populacji pacjentów z [redacted]. Wnioskodawca odnalazł 7 analiz ekonomicznych: *Arrieta 2017a, Arietta 2017b, Toth 2017, Kumar 2018, Villa 2017, Gandra 2016 oraz Korman 2018*.

Poniżej przedstawiono charakterystykę odnalezionych analiz ekonomicznych.

**Tabela 47. Charakterystyka analiz ekonomicznych oceniających ewolokumab**

Parametr/ publikacja	<i>Arrieta 2017a</i>	<i>Arrieta 2017b</i>	<i>Villa 2017</i>	<i>Gandra 2016</i>	<i>Korman 2018</i>	<i>Kumar 2018</i>	<i>Toth 2017</i>	[redacted]	[redacted]
Populacja	Zbliżona do populacji z badania FOURIER	Zbliżona do populacji z badania FOURIER	wcześniejsze wystąpienie CVD,	ASCVD z $\geq 1$ wcześniejszym wystąpieniem zdarzenia CV	po MI, prewencja wtórna	objawowa PAD, prewencja	LDL-C $\geq 100$ mg/dL,	[redacted]	[redacted]

Parametr/ publikacja	<i>Arrieta 2017a</i>	<i>Arrieta 2017b</i>	<i>Villa 2017</i>	<i>Gandra 2016</i>	<i>Korman 2018</i>	<i>Kumar 2018</i>	<i>Toth 2017</i>			
			prewencja wtórna	tolerujący leczenie statynami, prewencja wtórna		ja wtórna	prewencja wtórna			
<b>Porównywane technologie medyczne</b>	EWO + STA vs. STA	EWO + STA vs STA	EWO + maksymalne dawki STA vs. maksymalne dawki STA	<b>EWO + średnie</b> i wysokie dawki STA vs. <b>średnie i</b> wysokie dawki STA	EWO + STA vs. EZE + STA	EWO + SoC (jak w FOURIE R vs. SoC	EWO + wysokie dawki STA vs. wysokie dawki STA	EWO + MTD STA + EZE vs MTD STA + EZE	EWO + MTD STA + EZE vs MTD STA + EZE	
Horyzont	dożywni	dożywni	dożywni	dożywni	dożywni	25 lat	dożywni	dożywni	dożywni	
Stopa dyskontowa	3%	3%	3%	3%	4%	5%	3%			
<b>Użyteczności</b>	<i>Sullivan 2006</i>	<i>Sullivan 2006</i>	<i>Matza 2015</i>	<i>Matza 2015</i>	bd	<i>Cobiac 2012</i>	<i>Matza 2015</i>			
Wyniki										
QALY	Interwencja	bd	bd	6,57	10,51	8,69	7,04	9,73		
	Komparator	bd	bd	5,64	9,39	8,05	6,61	8,77		
	Różnica	0,66	0,36	0,93	1,12	0,64	0,43	0,96		
LY	Interwencja	bd	bd	9,28	13,93	11,81	8,56	bd		
	Komparator	bd	bd	8,26	12,64	10,88	8,1	bd		
	Różnica	0,88	0,44	1,02	1,29	0,93	0,46	bd		
Skróty: ASCVD- miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. atherosclerotic cardiovascular disease); Bd – brak danych; CVD- choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. cardiovascular diseases); EWO- ewolokumab; EZE - ezetylib; MTD – maksymalne tolerowane dawki; MI- ; PAD- choroba tętnic obwodowych (ang. peripheral arterial disease); STA- statyny										

Odnalezione analizy różnią się w zakresie uwzględnionych populacji, stanów zdrowia oraz sposobów modelowania występowania zdarzeń CV. Charakterystyki odnalezionych analiz przedstawiono w rozdziale 11 AE wnioskodawcy.

W przypadku uwzględnienia w analizie kilku subpopulacji w ramach opracowanej walidacji konwergencji wnioskodawca

W żadnej analizie nie porównano dokładnie tych samych interwencji, które rozważano w niniejszej analizie. W związku z powyższym i biorąc pod uwagę,

Zaobserwowana różnorodność w metodykach odnalezionych analiz przekładała się na znaczne rozbieżności w uzyskiwanych w nich wynikach – uzyskane różnice w zakresie QALY wynosiły od 0,36 (*Arrieta 2017b*) do 1,12 (*Gandra 2016*), zaś w zakresie LY od 0,44 (*Arrieta 2017b*) do 1,29 (*Gandra 2016*). Wyniki uzyskane

W przypadku analiz *Arrieta 2017a*, *Arrieta 2017b* (analiza *Arrieta 2017b* stanowi aktualizację analizy *Arrieta 2017a*) i *Kumar 2018* uwzględniono

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel

Według wnioskodawcy celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie zmian w wydatkach płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach nowego programu lekowego produktu leczniczego Repatha u pacjentów [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

##### Perspektywa

- płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia)
- wspólna (Narodowy Fundusz Zdrowia + pacjent)

##### Horyzont czasowy

- 2 lata

##### Kluczowe założenia

W analizie rozważano dwa scenariusze:

- w ramach scenariusza istniejącego założono brak finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w ocenianym programie lekowym,
- w ramach scenariusza nowego założono finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w ocenianym programie lekowym wśród pacjentów [REDACTED]

W analizie wpływu na budżet założono, że ewolokumab przejmie analizowany rynek [REDACTED]

W analizie wpływu na budżet oprócz analizy podstawowej przeprowadzono również jednokierunkowe analizy wrażliwości polegające na przyjęciu:

- różnej wielkości populacji docelowej (4 warianty),
- różnego rozpowszechnienia ewolokumabu w populacji docelowej (2 warianty),
- różnych danych kosztowych (wartości skrajne) zaczerpniętych z analizy ekonomicznej (2 warianty),
- innej perspektywy analizy (1 wariant).

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

[Redacted content]

Uwzględnione kategorie kosztów są takie same jak w analizie ekonomicznej, obejmują koszt ewolokumabu, koszt statyn i ezetymibu, koszt monitorowania leczenia oraz koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych i zostały one opisane w rozdziale 5.1.2. *Dane wejściowe do modelu* niniejszej AWA.

### 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha wiązać się będzie z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego:

- w wariantcie bez uwzględnienia RSS: [redacted] w 1. roku refundacji oraz [redacted] w 2. roku refundacji,
- w wariantcie z uwzględnieniem RSS: [redacted] w 1. roku refundacji oraz [redacted] w 2. roku refundacji.

Szczegóły zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – analiza podstawowa [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszt Repatha	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty statyn + EZE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszt Repatha	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty statyn + EZE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszt Repatha	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty statyn + EZE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Tabela 50. 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	Bez uwag.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT. Wybrany przez wnioskodawcę horyzont jest zgodny z czasem obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozpowszechnienie ewolokumabu w populacji docelowej w scenariuszu nowym ustalono ostatecznie na podstawie [REDACTED]. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości rozpowszechnienia produktu leczniczego Repatha.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji niniejszej AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Warianty przeprowadzonych przez wnioskodawcę jednokierunkowych analiz wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale 6.3.2. Wyniki analizy wrażliwości niniejszej AWA.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Produkt leczniczy Repatha we wnioskowanym wskazaniu ma być dostępny w ramach programu lekowego. Biorąc pod uwagę zapisy ustawy o refundacji (art. 14), analitycy uważają takie podejście za zasadne. Szczegółowe uzasadnienie znajduje się w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji niniejszej AWA.

Wnioskuje się o [REDACTED]. Argumentacja wnioskodawcy jest w opinii analityków zgodna z zapisami ustawy o refundacji (art. 15) i zasadna na dzień złożenia wniosku. Nie mniej jednak zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23.10.2019 roku, od 01.11.2019 roku produkt leczniczy Repatha jest finansowany ze środków publicznych (program lekowy B.101 Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)) w ramach grupy limitowej 1198.0, Ewolokumab. Szczegóły znajdują się w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji niniejszej AWA.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości przy przyjęciu:

- różnej wielkości populacji docelowej (4 warianty: [REDACTED]),
- różnego rozpowszechnienia ewolokumabu w populacji docelowej (2 warianty: [REDACTED]),
- różnych danych kosztowych (wartości skrajne) zaczerpniętych z analizy ekonomicznej (2 warianty: AW 3A i AW 3B – uwzględnienie wyników analizy ekonomicznej wygenerowane dla skrajnych scenariuszy analizy wrażliwości), oraz
- innej perspektywy analizy (1 wariant: AW 4 – perspektywa wspólna: Narodowy Fundusz Zdrowia + pacjent).

W żadnym z rozpatrywanych wariantów nie doszło do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej.

Największy wpływ na zwiększenie się dodatkowych wydatków płatnika publicznego w całym horyzoncie analizy osiągnięto w wariantcie, [REDACTED]:

- w wariantcie bez RSS: [REDACTED] w 1. roku refundacji oraz [REDACTED] w 2. roku refundacji,
- w wariantcie z RSS: [REDACTED] w 1. roku refundacji oraz [REDACTED] w 2. roku refundacji.

Największy wpływ na zmniejszenie się dodatkowych wydatków płatnika publicznego w całym horyzoncie analizy osiągnięto w wariancie, ██████████

- w wariancie bez RSS: ██████████ w 1. roku refundacji oraz ██████████ w 2. roku refundacji,
- w wariancie z RSS: ██████████ w 1. roku refundacji oraz ██████████ w 2. roku refundacji.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – analiza wrażliwości [zł]

Porównanie	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Koszty inkrementalne – ANALIZA PODSTAWOWA</b>				
<u>Scenariusz nowy vs istniejący</u>	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszty inkrementalne – AW 1A</b>				
Scenariusz nowy vs istniejący	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszty inkrementalne – AW 1B</b>				
Scenariusz nowy vs istniejący	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszty inkrementalne – AW 1C</b>				
Scenariusz nowy vs istniejący	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszty inkrementalne – AW 1D</b>				
Scenariusz nowy vs istniejący	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszty inkrementalne – AW 2A</b>				
Scenariusz nowy vs istniejący	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszty inkrementalne – AW 2B</b>				
Scenariusz nowy vs istniejący	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszty inkrementalne – AW 3A</b>				
Scenariusz nowy vs istniejący	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszty inkrementalne – AW 3B</b>				
Scenariusz nowy vs istniejący	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Koszty inkrementalne – AW 4</b>				
Scenariusz nowy vs istniejący	██████████	██████████	██████████	██████████

### 6.3.3. 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.

### 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku wiązać się będzie ze wzrostem rocznych wydatków płatnika publicznego (w wariancie bez uwzględnienia RSS: ██████████ w 1. roku refundacji i ██████████ w 2. roku refundacji, natomiast w wariancie z uwzględnieniem RSS: ██████████ w 1. roku refundacji i ██████████ w 2. roku refundacji).

Wnioskuje się o ██████████ co było zasadne na dzień złożenia wniosku (29.03.2019 r.), jednak od 1 listopada 2019 roku produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) jest już refundowany ze środków publicznych (program lekowy B.101 Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)) w ramach grupy limitowej 1198.0, Ewolokumab.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet związanych z refundacją leku Repatha (ewolokumab).

Wnioskodawca zaproponował rozwiązania w analizie racjonalizacyjnej, które miałyby uwolnić środki w budżecie na refundację produktu leczniczego Repatha:

- obniżenie limitu finansowania spowodowane wejściem pierwszych odpowiedników lub upływem okresu wyłączności rynkowej w grupach limitowych [REDACTED],
- obniżenie realnych cen leków refundowanych w lecznictwie zamkniętym o [REDACTED] przy wydawaniu kolejnej decyzji administracyjnej.

W pierwszym przypadku prognozowane oszczędności miałyby wynikać z wprowadzenia do refundacji odpowiedników substancji [REDACTED] po wygaśnięciu ochrony patentowej leku oryginalnego w ramach tej samej grupy limitowej oraz obniżeniem urzędowych cen zbytu leków [REDACTED] z powodu upływu okresu wyłączności rynkowej. W drugim przypadku prognozowane oszczędności miałyby wynikać z obniżenia ceny produktu leczniczego [REDACTED].

Szacowana kwota uwolnionych środków przedstawiona przez wnioskodawcę wyniesie [REDACTED] w 1. roku analizy i [REDACTED] w 2. roku analizy.

Wyniki analizy podstawowej analizy wpływu na budżet wskazują na dodatkowe wydatki płatnika publicznego szacowane w wariantcie z uwzględnieniem RSS na [REDACTED] w 1. roku refundacji oraz [REDACTED] w drugim roku refundacji.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 52. Wyniki analizy racjonalizacyjnej, z uwzględnieniem RSS [mln zł]

	1 rok	2 rok	Łącznie
Wydatki związane z refundacją produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) we wnioskowanym wskazaniu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prognozowane łączne oszczędności dla NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wprowadzenie przedstawionych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ związane z refundacją ewolokumabu we wnioskowanym wskazaniu (wskazane w analizie racjonalizacyjnej oszczędności są wyższe niż szacowane w analizie podstawowej analizy wpływu na budżet dodatkowe wydatki płatnika publicznego).

Wskazane przez wnioskodawcę oszczędności wynikające z przedstawionych w AR rozwiązań pokrywają również wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie AW 1B ([REDACTED]), w którym wykazano największy wzrost wydatków płatnika publicznego.



---

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Bez uwag.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) wśród pacjentów z , przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Australia – <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.11.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: evolocumab oraz Repatha.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 4 dokumenty: 2 rekomendacje pozytywne, 1 dokument z odroczeniem rekomendacji i 1 rekomendację negatywną. W przypadku jednej rekomendacji pozytywnej (HAS) nie podano uzasadnienia, a w drugiej (CADTH) przytoczono wyniki badania FOURIER. W rekomendacji PBAC, w której odroczone decyzję o wydaniu rekomendacji, wskazano, że choć istnieje korzyść kliniczna związana z zastosowaniem ewolokumabu w populacji pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, to nie mniej jednak wynik analizy kosztów-efektywności jest nieakceptowalny i wymagane jest obniżenie ceny produktu leczniczego Repatha. Rekomendacja negatywna (SMC) została wydana ze względu na brak wniosku podmiotu odpowiedzialnego o objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha w ocenianym wskazaniu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Repatha (ewolokumab)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2019	<p><i>Wskazanie 1:</i> Leczenie hipercholesterolemii (nierodzinnej) u pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego z dodatkowymi czynnikami ryzyka.</p> <p><i>Wskazanie 2:</i> rozszerzenie aktualnie refundowanego wskazania: stosowanie u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią, o pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego z poziomem cholesterolu LDL między 2,6, a 3,3 mmol/L pomimo zoptymalizowanego leczenia statynami i ezetymibem.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> nie wydano, decyzja odroczone dla obydwu rozpatrywanych wskazań.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>W przypadku <i>Wskazania 1</i> PBAC wskazał, że istnieje ważna korzyść kliniczna związana ze stosowaniem ewolokumabu w populacji pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Nie mniej jednak zwrócono uwagę na wysoki ICER i stwierdzono konieczność obniżenia ceny, aby ICER znalazł się w akceptowalnym przedziale wiekości. PBAC uważa również, że całkowity wzrost wydatków płatnika publicznego jest wysoki.</p>
HAS 2018	<p>M.in. stosowanie u dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z rozpoznaną chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego (w wywiadzie: zawał mięśnia sercowego, objawy udaru niedokrwienny, ze zoptymalizowaną terapią obniżającą poziom lipidów).</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> pozytywna.</p> <p>W rekomendacji HAS zaproponowano poziom refundacji wynoszący 65%.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> nie wskazano.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2018	<p>Stosowanie u pacjentów dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, choroba tętnic obwodowych) w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego przez obniżenie poziomu cholesterolu LDL (w połączeniu z maksymalnymi dawkami statyn z lub bez innych leków obniżających poziom lipidów oraz w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami obniżającymi poziom lipidów w przypadku osób nietolerujących statyn lub z przeciwwskazaniami do ich stosowania).</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> brak.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Repatha nie złożył wniosku o refundację we wspomnianym wskazaniu, ze względu na to SMC nie może wydać decyzji o pozytywnej rekomendacji dla tego produktu leczniczego.</p>
CADTH 2017	<p>Kliniczna choroba miażdżycowa układu sercowo-naczyniowego.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> pozytywna. Produkt leczniczy Repatha do stosowania w połączeniu z dietą i maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn, u dorosłych pacjentów z kliniczną chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, którzy wymagają dodatkowego obniżenia poziomu cholesterolu LDL. Wskazano, że pacjenci Ci muszą spełniać kryteria z badania FOURIER, tzn.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznana choroba miażdżycowa oraz wysokie ryzyko przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych,</li> <li>• poziom cholesterolu LDL większy lub równy 1,8 mmol/L lub poziom cholesterolu nie-HDL większy lub równy 2,6 mmol/L, oraz</li> <li>• przyjmowanie maksymalnych tolerowanych dawek statyn.</li> </ul> <p>W rekomendacji CADTH wskazano poziom refundacji, jako co najmniej 90%.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> w jednym podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną (placebo), do którego włączano pacjentów z kliniczną chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, przyjmujących zoptymalizowane dawki statyn (badanie FOURIER), zdarzenia takie jak śmierć z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, niestabilna dławica piersiowa lub rewaskularyzacja wystąpiły u 9,8% pacjentów przyjmujących ewolokumab i u 11,3% pacjentów przyjmujących placebo, podczas okresu obserwacji, którego mediana wyniosła 26 miesięcy (HR=0,85 [95%CI: 0,79; 0,92]).</p> <p>Dodatkowo wskazano, że analiza kosztów-żyteczności w populacji pacjentów z kliniczną chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego wykazała, że ICUR dla EWO+SOC vs SOC wynosi 1 007 961 \$/QALY, a dla EWO+SOC vs EZE+SOC – 1 478 417 \$/QALY. Redukcja ceny o co najmniej 90% umożliwiłaby spadek ICUR do 50 000 \$/QALY.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (opakowanie zawierające 1 wstrzykiwacz)

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Repatha (w opakowaniu zawierającym 1 wstrzykiwacz) jest finansowany [redacted]

[redacted] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.



Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Repatha (opakowanie zawierające 2 wstrzykiwacze) jest finansowany [redacted].  
 [redacted] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 03.10.2019 r., znak PLR.4600.643.2019.14.JKB PLR.4600.644.2019.15.JKB (data wpływu do AOTMiT: 03.10.2019 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 2011r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Repatha (evolocumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN: 05909991224370,
- Repatha (evolocumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz, EAN: 05909991224363

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z [REDACTED]

### Problem zdrowotny

Choroba niedokrwienność serca jest szerokim pojęciem, obejmującym wszystkie stany niedokrwienia mięśnia sercowego bez względu na patomechanizm. Choroba wieńcowa obejmuje stany niedokrwienia mięśnia sercowego związane ze zmianami w tętnicach wieńcowych.

Zgodnie z definicją WHO z 1970 r. udar mózgu to nagłe wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, trwających dłużej niż 24 godziny (o ile wcześniej nie doprowadzą do zgonu) i spowodowanych wyłącznie przyczynami naczyniowymi, związanymi z mózgowym przepływem krwi. Definicje te zmodyfikowano w 2013 r., przyjmując, że udar mózgu należy rozpoznać również w sytuacji, gdy typowe kliniczne objawy udaru trwają krócej niż 24 godz., ale ognisko niedokrwienne udokumentowano jednoznacznie za pomocą badań neuroobrazowych.

Choroba tętnic obwodowych stanowi grupę jednostek chorobowych o różnych objawach i przebiegu, ale wspólnym podłożu związanym z rozwojem miażdżycy.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator wnioskodawca wskazał kontynuację terapii maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem. Wyboru dokonano w oparciu o wytyczne postępowania oraz aktualna praktyka kliniczna w Polsce. Agencja nie zgłasza uwag do wyboru komparatora.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy skuteczności klinicznej ewolokumabu zaprezentowano wyniki badania *FOURIER* dla populacji ogólnej badania, [REDACTED]. [REDACTED]

[REDACTED] Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowi złożony punkt końcowy – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej. Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy stanowi zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru.

Dla populacji ogólnej badania *FOURIER*, istotne statystycznie wyniki odnotowano w zakresie: pierwszorzędowego punktu końcowego, kluczowego drugorzędowego punktu końcowego, występowania zawału mięśnia sercowego, występowania udaru, udaru niedokrwienności oraz IS prowadzącego/nieprowadzącego do zgonu lub TIA, wykonywania rewaskularyzacji wieńcowej, złożonego punktu końcowego CTTC (nagły zgon wieńcowy, wystąpienie niezakończony zgonem MI, udaru lub rewaskularyzacja wieńcowa), poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczących kończyn – MALE, złożonego punktu końcowego obejmującego redukcję występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, występowania MI, udaru lub MALE.

- [REDACTED]

- [REDACTED]

[Redacted text block]

**Zmiana poziomu LDL-C** po 48-tygodniowym okresie obserwacji była zbliżona we wszystkich analizowanych subpopulacjach. Poziom LDL-C w grupie EWO był średnio o 59-61% niższy w porównaniu do grupy PLB. Stężenie LDL-C w ramieniu EWO zostało zmniejszone [redacted] i utrzymywało się na zbliżonym poziomie przez cały okres trwania badania. [redacted]

[redacted] Zaobserwowane różnice są istotne statystycznie. Powyższe jest szczególnie istotne w kontekście redukcji objętości blaszki miażdżycowej, która ma miejsce w przypadku uzyskania niskich wartości LDL-C, co zostało udowodnione i pacjentów stosujących ewolokumab w skojarzeniu ze statynami w badaniu GLAGOV.

W populacji ogólnej badania FOURIER, po 48-tygodniowym okresie obserwacji, 87% pacjentów z ramienia EWO i 18% pacjentów z ramienia PLB osiągnęło poziom LDL-C  $\leq 70$  mg/dl, 67% pacjentów z ramienia EWO i 0,5%

pacjentów z ramienia PLB osiągnęło poziom LDL-C  $\leq 40$  mg/dl, a poziom LDL-C  $\leq 25$  mg/dl osiągnęło 42% pacjentów z ramienia EWO i  $< 0,1\%$  pacjentów z ramienia PLB. Wskazane różnice są istotne statystycznie.

## Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa ewolokumabu i placebo.

Występowanie istotnych statystycznie różnic na niekorzyść EWO odnotowano jedynie w przypadku reakcji w miejscu wstrzyknięcia (RR=1,35 [95%CI: 1,14; 1,61]) w populacji ogólnej badania. Należy jednak zauważyć, iż w obu grupach występowały one rzadko (odpowiednio u 2,1 vs 1,6% pacjentów) i w przeważającej większości (ok. 90% reakcji w obu grupach) zostały zaklasyfikowane jako łagodne.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów użyteczności (CUA) oraz analizę kosztów efektywności (CEA). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ+pacjent) testowanej w ramach analizy wrażliwości, w dożywotnym horyzoncie czasowym w której porównano ewolokumab w skojarzeniu ze statynami i ezetymibem porównano z kontynuacją terapii statynami i ezetymibem.

Populacja została określona zgodnie z wnioskiem.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne różniące porównywane technologie: koszty leków (ewolokumab, statyn i ezetymibu) i ich podania; koszt diagnostyki przy kwalifikacji do leczenia ewolokumabem; koszty monitorowania terapii oraz koszty związane z

Wnioskodawca zaproponował RSS.

Model został zaimplementowany w programie MS Excel jako model Markowa umożliwiający śledzenie rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym (modelowanie przebiegu leczenia przeprowadzono

Wartość ICUR znajduje się progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, a zatem ewolokumab

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ewolokumabu w skojarzeniu ze statynami i ezetymibem w miejsce terapii statynami w skojarzeniu z ezetymibem jest Oszacowany dla porównania EWO + MTD STA + EZE vs. MTD STA + EZE:

dla populacji 1.

- ✓ bez uwzględnienia RSS
  - ICUR
  - ICER
- ✓ z uwzględnieniem RSS
  - ICUR wyniósł
  - ICER wyniósł

dla populacji 2.

- ✓ Bez uwzględnienia RSS
  - ICUR
  - ICER
- ✓ z uwzględnieniem RSS
  - ICUR
  - ICER

Z uwagi na fakt, że do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie kliniczne *FOURIER*, w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (EWO) w skojarzeniu z MTD STA i EZE nad

komparatorem (MTD STA + EZE), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

W przyjętym horyzoncie czasowym, wartość ceny zbytu netto dla opakowania EWO, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania EWO w skojarzeniu ze MTD STA + EZE zamiast komparatora jest równy progowi<sup>2</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]

Oszacowana wartość progowa jest **niższa** od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną oraz jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości w ramach której testowano niepewne parametry analizy.

Wyniki PSA wskazują na [REDACTED]

W żadnym ze scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości przy uwzględnieniu RSS nie dochodzi do zmiany wnioskowania opłacalności technologii ocenianej względem komparatora w porównaniu ze scenariuszem podstawowym.

Wyniki DSA wykazały umiarkowaną zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności.

Najwyższy wzrost wartości ICUR [REDACTED]

Natomiast najwyższy spadek wartości [REDACTED]

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według wnioskodawcy celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie zmian w wydatkach płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach nowego programu lekowego produktu leczniczego Repatha u pacjentów z [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

W analizie rozważano dwa scenariusze:

- w ramach scenariusza istniejącego założono brak finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w ocenianym programie lekowym,
- w ramach scenariusza nowego założono finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w ocenianym programie lekowym wśród pacjentów [REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha wiązać się będzie z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego:

- w wariantcie bez uwzględnienia RSS: [REDACTED] w 1. roku refundacji oraz [REDACTED] w 2. roku refundacji,
- w wariantcie z uwzględnieniem RSS: [REDACTED] w 1. roku refundacji oraz [REDACTED] w 2. roku refundacji.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości przy przyjęciu:

<sup>2</sup> 147 024 zł

- różnej wielkości populacji docelowej (4 warianty),
- różnego rozpowszechnienia ewolokumabu w populacji docelowej (2 warianty),
- różnych danych kosztowych (wartości skrajne) zaczerpniętych z analizy ekonomicznej (2 warianty), oraz
- innej perspektywy analizy (1 wariant).

W żadnym z rozpatrywanych wariantów nie doszło do zmiany wnioskania z analizy podstawowej.

Największy wpływ na zwiększenie się dodatkowych wydatków płatnika publicznego w całym horyzoncie analizy osiągnięto w wariancie, [REDACTED]:

- w wariancie bez RSS: [REDACTED] w 1. roku refundacji oraz [REDACTED] w 2. roku refundacji,
- w wariancie z RSS: [REDACTED] w 1. roku refundacji oraz [REDACTED] w 2. roku refundacji.

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

Bez uwag.

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 4 dokumenty: 2 rekomendacje pozytywne, 1 dokument z odroczeniem rekomendacji i 1 dokument, z którego wynika, że nie wydano rekomendacji. W przypadku jednej rekomendacji pozytywnej (HAS) nie podano uzasadnienia, a w drugiej (CADTH) przytoczono wyniki badania *FOURIER*. W rekomendacji PBAC, w której odroczone decyzję o wydaniu rekomendacji, wskazano, że choć istnieje korzyść kliniczna związana z zastosowaniem ewolokumabu w populacji pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, to nie mniej jednak wynik analizy kosztów-efektywności jest nieakceptowalny i wymagane jest obniżenie ceny produktu leczniczego Repatha. Agencja SMC nie wydała rekomendacji z uwagi na brak wniosku podmiotu odpowiedzialnego o objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha w ocenianym wskazaniu.

#### **Uwagi dodatkowe**

Bez uwag.

## 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. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza kliniczna nie zawiera wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji. (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Nie podano współczynników (tj. liczby osób na liczbę mieszkańców na rok) zapadalności (zachorowalności) oraz rozpowszechnienia (chorobowości) dla schorzeń stanowiącego wnioskowane wskazanie ani wyjaśnienia, że nie odnaleziono tego wskaźnika w istniejącym piśmiennictwie naukowym (dot. m. in. wysokiego poziomu cholesterolu; choroby sercowo-naczyniowej/wielonaczyniowej choroby wieńcowej; rozpowszechnienia zawału mięśnia sercowego; rozpowszechnienia udaru mózgu; choroby tętnic obwodowych).	TAK	Bez uwag.
Analiza kliniczna nie zawiera opisu poziomu finansowania dla technologii opcjonalnych (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).	TAK	Bez uwag.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Analitycy Agencji odnaleźli publikację: [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED], co włączona przez wnioskodawcę publikacja [REDACTED] [REDACTED] (otrzymany od Zamawiającego), jednak zawiera odmienne wyn ki.	?	Ostatecznie, jak wyjaśnił podmiot odp. w piśmie ws. uzupełnienia wymagań minimalnych, publikacja ta zawierała wyniki dla mniejszej populacji i dla krótszego okresu obserwacji, niż ta uwzględniona w AK wnioskodawcy, stąd odstąpiono od prezentacji jej wyników w niniejszej AWA.
W diagramach PRISMA (Rys. 1 i Rys. 4 w AKL) analitycy zidentyfikowali nieścisłości odnoszące się do liczby usuniętych duplikatów oraz liczby publikacji do dalszej analizy, tj. poszczególne liczby nie sumują się odpowiednio (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).	TAK	Bez uwag.
Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce badania [REDACTED], nie uwzględnia informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit g Rozporządzenia).	TAK	Bez uwag.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). W analizie klinicznej wnioskodawcy, dla punktu końcowego „zmiana poziomu LDL-C” nie przedstawiono wyników w postaci tabelarycznej.	TAK	Bez uwag.
Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują [REDACTED], jednak analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt. 1 i 3 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2019 r. poz. 784 z późn. zm.) (§ 6. ust. 5 Rozporządzenia).	TAK	Bez uwag.
Analizy wnioskodawcy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia). W bibliografiach do analiz wnioskodawcy zidentyfikowano powtarzanie się tych samych referencji pod różnymi pozycjami, np. w analizie wpływu na budżet referencja „Różnice w skuteczności leczenia dyslipidemii u mężczyzn z rozpoznaną otyłością w porównaniu z mężczyznami nieotyłymi. Badanie 3ST-POL. Forum Medycyny Rodzinnej 2016, vol 10, no 4, 179–188” pojawia się w 4 miejscach b bliografii, pod numerami 32, 33, 34 i 35. Podobnie w analizie ekonomicznej, w której, np. publikacja „Matza LS, Stewart KD, Shrivanthi RG, Delio PR, Fenster BE, Daviews EW,	TAK	Bez uwag.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<i>Jordan JB, Lothgren M, Feenty DH. Acute and Chronic Impact of Cardiovascular Events on Health State Utilities. BMC Health Services Research 2015;15:173</i> pojawia się w 2 miejscach bibliografii, pod numerami 5 i 17.		
Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach takich jak: dane osobowe autorów opinii eksperckich. W analizie problemu decyzyjnego, analizie klinicznej oraz analizie wpływu na budżet nie podano danych osobowych ekspertów, na których opinie się powołano ( <b>§ 8. pkt 2 Rozporządzenia</b> ).	TAK	Bez uwag.

---

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

Nie zidentyfikowano niezgodności analiz względem Wytycznych HTA.



## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- FOURIER** Sabatine M.S. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease (Supplemental Material) *N Engl J Med* 2017
- Sabatine M.S. et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2018 Aug 21;138(8):756-766.
- Sabatine M.S. et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease (Supplemental Material). *Circulation* 2018
- Bonaca M.P. et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018 Jan 23;137(4):338-350.
- Bonaca M.P. et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). Supplemental Material
- Sabatine M.S. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22
- Sabatine M.S. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease (Supplemental Material) *N Engl J Med* 2017, FOURIER trial protocol

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AACE/ACE 2017** 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. (2017) American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology: Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease, 2017 Apr; 23(Suppl 2):1-87
- AHA/ACC 2016** Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, i in. (2016) AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000470>
- AHA/ASA 2018** Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, i in. (2018) Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke [<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STR.0000000000000158>]
- AHA/ACC/AACVPR i in. 2018** Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, i in. (2018) AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/SPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol, *Journal of the American College of Cardiology*
- CCS 2016** Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, i in. (2016) Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult, *Canadian Journal of Cardiology* 32 (2016): 1263-1282
- ESC 2016 - 6. Grupa robocza** 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016; 37: 2315–2381
- Piepoli M. F. Hoes A. W. et. al. „Wytuczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku.” *Kardiologia Polska* 2016; 74, 9: 821–936
- ESC/EAS 2016** Catapano A. L. Graham I., et. al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal* (2016) 37, 2999–3058
- NICE 2016** NICE (2016) Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394?unlid=7077385962016111162546>
- NLA 2015** Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, McKenney JM, Grundy SM, Gill EA, Wild RA, Wilson DP, Brown WV. (2015) National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-full report. *J Clin Lipidol* 9(2):129–169
- Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE i in.. (2015) National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol*. 2015 Nov-Dec;9(6 Suppl):S1-122
- NLA 2017** Saseen JJ, Brown AS, Gotto AM, Ross JL, Underberg JA (2017) Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association, *J Clin Lipidol*. 2017 Jul - Aug;11(4):880-890
- PTK SFSN 2018** Szymański F., Barylski M., Cybulska B., Woźankowska-Kapłon B., i in. (2018) Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce — III Deklaracja Sopotcka. Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń* 2018, tom 15, nr 4, 199–210
- PTL/KLRwP/PTK 2016** Banach M. Jankowski P. wsp. Wytuczne PTL/KLRwP/PTK dotyczące postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016. *Kardiologia Polska* 2016; 74, supl. VIII: S127–S168
- 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. *Kardiologia Polska* 74(4):394–3978

### Rekomendacje finansowe

<b>CADTH 2017</b>	Cadth Common Drug Review, CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final), EVOLOCUMAB (REPATHA — AMGEN CANADA INC), CADTH Drug Reimbursement Recommendation, Version: 1.0, Publication Date: November 2017
<b>HAS 2018</b>	Commission De La Transparence, Avis 3 octobre 2018, evolocumab, REPATHA 420 mg, solution injectable en cartouche
<b>PBAC</b>	Public Summary Document – July 2019 PBAC Meeting, EVOLOCUMAB, Injection 420 mg in 3.5 mL single use pre-filled cartridge, Injection 140 mg in 1 mL single use pre-filled pen, Repatha, Amgen Australia Pty Ltd
<b>SMC 2018</b>	Statement of advice SMC2133, Evolocumab 140mg solution for injection in pre-filled syringe / 140mg solution for injection in pre-filled pen / 420mg solution of injection in cartridge (Repatha) Amgen Ltd, 5 October 2018, Published 12 November 2018

**Pozostałe publikacje**

<b>AE Praluent</b>	HTA Consulting (2017). Analiza ekonomiczna. Alirokumab (Praluent) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/AW/148_AW_3_OT.4331.7.2017_PRALUENT_E78_01_2018.01.03.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/AW/148_AW_3_OT.4331.7.2017_PRALUENT_E78_01_2018.01.03.pdf</a> (dostęp: 04.12.2019 r.)
<b>Ara 2010</b>	Ara R, Brazier JE. (2010) Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. <i>Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.</i> 13(5):509–518.
<b>Arrieta 2017a</b>	Arrieta A. Economic Evaluation of PCSK9 Inhibitors in Reducing Cardiovascular Risk from Health System and Private Payer Perspectives. <i>PLoS One.</i> 2017; 12(1).
<b>Arrieta 2017b</b>	Arrieta A, Hong JC, Khera R, Virani SS, Krumholz HM, Nasir K. Updated Cost-effectiveness Assessments of PCSK9 Inhibitors From the Perspectives of the Health System and Private Payers: Insights Derived From the FOURIER Trial. <i>JAMA Cardiol.</i> 2017 Dec 1;2(12):1369-1374. doi: 10.1001/jamacardio.2017.3655.
<b>AWA Praluent</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji nr OT.4331.7.2017, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”, data ukończenia: 4 stycznia 2018 r.
<b>ChPL Repatha Dyrbus 2018</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Repatha (EMA, dostęp dnia: 13.11.2019 r.) Dyrbus K et al., Evaluation of dyslipidaemia and the impact of hypolipidemic therapy on prognosis in high and very high risk patients through the Hyperlipidaemia Therapy in tERTiary Cardiological cEnTer (TERCET) Registry, <a href="https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.12.015">https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.12.015</a>
<b>Dyrbus 2019</b>	Dyrbus K et al., Characteristics of Lipid Profile and Effectiveness of Management of Dyslipidaemia In Patients With Acute Coronary Syndromes – Data from the TERCET Registry with 19,287 patients, <a href="https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.12.002">https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.12.002</a>
<b>ESC 2017</b>	Aboyans V. et al., Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia chorób tętnic obwodowych w 2017 roku, przygotowane we współpracy z ESVS, <i>Kardiologia Polska</i> 2017; 75, 11: 1065–1160; DOI: 10.5603/KP.2017.0216, tłumaczenie: Jedrasiuk P. et al.
<b>Gandra 2016</b>	Gandra S R. Cost-Effectiveness of LDL-C Lowering With Evolocumab in Patients With High Cardiovascular Risk in the United States. <i>Clin Cardiol.</i> 2016 Jun;39(6):313-20.
<b>Golicki 2015</b>	Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. <i>Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.</i> 2015; 125(1–2):18–26.
<b>Korman 2016</b>	Korman M, Wisløff T. Modelling the cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors vs. ezetimibe through LDL-C reductions in a Norwegian setting. <i>Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.</i> 2018 Jan 1;4(1):15-22. doi: 10.1093/ehjcvp/pxv010.
<b>Kumar 2018</b>	Kumar R, Tonkin A, Liew D, Zomer E. The cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors - The Australian healthcare perspective. <i>Int J Cardiol.</i> 2018 Sep 15;267:183-187. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.122. Epub 2018 Apr 26.
<b>Matza 2010</b>	Matza LS, Stewart KD, Shrivanthi RG, Delio PR, Fenster BE, Daviews EW, Jordan JB, Lothgren M, Feenty DH. Acute and Chronic Impact of Cardiovascular Events on Health State Utilities. <i>BMC Health Services Research</i> 2015;15:173.
<b>Narodowa Baza Danych Zawałów Serca AMI-PL</b>	Chlebus K et al., Raport, Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce, Ocena na podstawie Narodowej Bazy Danych Zawałów Serca AMI-PL 2009-2012, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny Śląski Uniwersytet Medyczny Gdański Uniwersytet Medyczny Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Zabrze, Gdańsk 2014
<b>Norgen 2007</b>	Norgen L. et al., Konsensus dotyczący postępowania w chorobie tętnic obwodowych (TASC II), <i>Acta Angiol. Vol.</i> 13, Supl. D, D1-D80
<b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 105/2015 z dnia 30 grudnia 2015 r.</b>	Rekomendacja Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony; Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione, we wskazaniach: hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL $\geq$ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL $\geq$ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL $\geq$ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP)
<b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 33/2019 z dnia 7 maja 2019 r.</b>	Rekomendacja Prezesa w sprawie oceny leku Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”.
<b>Rocznik Demograficzny 2018</b>	Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny 2018. Dostęp: <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2018,3,12.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2018,3,12.html</a> (dostęp: 03.12.2019 r.)

<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 166/2015 z dnia 28.12.2015 r.</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości w sprawie oceny leku Repatha (ewolokumab), kod EAN 5909991224363, w hipercholesterolemii
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 167/2015 z dnia 28.12.2015 r.</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości w sprawie oceny leku Repatha (ewolokumab), kod EAN 5909991224370, w hipercholesterolemii
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2019 z dnia 6 maja 2019 r.</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości w sprawie oceny leku Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”
<b>Sullivan 2006</b>	Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. Medical Decision Making. 2006; 26: 410±420. doi: 10.1177/0272989X06290495
<b>Szczeklik 2017</b>	Red. Prowadzący: Gajewski P., Interna Szczeklika 2017, I. Choroby Układu krążenia, F Choroba niedokrwienna serca, Budaj A. et al., 166-213, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2017
<b>Szymanski 2014</b>	Szymanski F., Diagnostyka i farmakoterapia pacjentów z chorobą tętnic obwodowych — o czym powinniśmy pamiętać w codziennej praktyce?, Choroby Serca i Naczyń 2014, tom 11, nr 3, 152–158
<b>Toth 2017</b>	D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117(6):743-53.
<b>Wilson 2012</b>	Wilson PW, D'Agostino R, Sr., Bhatt DL, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. Am J Med 2012;125:695-703 e1.
<b>Villa 2017</b>	Villa G. Cost-effectiveness of Evolocumab in Patients With High Cardiovascular Risk in Spain. Clin Ther. 2017 Apr;39(4):771-786.
<b>Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ</b>	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ z dnia 29 czerwca 2018 r. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-642018dsoz.6786.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-642018dsoz.6786.html</a> (dostęp: 03.12.2019 r.)
<b>Zarządzenie Nr 30/2019/DGL</b>	Zarządzenie Nr 30/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-302019dgl.6898.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-302019dgl.6898.html</a> (dostęp: 04.12.2019 r.)

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/repatha-epar-all-authorised-presentations\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/repatha-epar-all-authorised-presentations_pl.pdf) (data dostępu: 29.11.2019 r.)

<http://ikarpro.pl/> (dostęp: 04.12.2019 r.)

<https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (dostęp: 04.12.2019 r.)

<https://statystyki.nfz.gov.pl/> (dostęp: 04.12.2019 r.)

## 15. Załączniki

**Zał. 1. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r.)**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>								
<b>46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA</b>								
<b>Substancja czynna: atorwastatyna</b>								
Apo-Atorva, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990787586	7,72	8,11	9,40	4,51	30%	6,24
Apo-Atorva, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990787609	14,47	15,19	17,61	9,02	30%	11,30
Apo-Atorva, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990787647	26,30	27,62	31,69	18,04	30%	19,06
Atoris, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990991815	7,83	8,22	9,51	4,51	30%	6,35
Atoris, tabl. powł., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990336647	23,44	24,61	28,01	13,53	30%	18,54
Atoris, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990991914	10,80	11,34	13,77	9,02	30%	7,46
Atoris, tabl. powł., 20 mg	60 tabl.	05909991013806	21,60	22,68	26,75	18,04	30%	14,12
Atoris, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05909990419173	32,40	34,02	39,38	27,06	30%	20,44
Atoris, tabl. powł., 30 mg	30 szt.	05909990885282	14,36	15,08	18,48	13,53	30%	9,01
Atoris, tabl. powł., 30 mg	60 tabl.	05909990885299	27,22	28,58	33,94	27,06	30%	15,00
Atoris, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990623464	21,38	22,45	26,52	18,04	30%	13,89
Atoris, tabl. powł., 40 mg	60 tabl.	05909990623471	43,20	45,36	51,72	36,08	30%	26,46
Atoris, tabl. powł., 40 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990623488	62,64	65,77	74,06	54,12	30%	36,18
Atoris, tabl. powł., 60 mg	30 szt.	05909990885336	32,40	34,02	39,38	27,06	30%	20,44
Atoris, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05909990885374	43,20	45,36	51,72	36,08	30%	26,46
Atorvagen, tabletki powlekane, 20 mg	28 tabl.	05909991385699	5,44	5,71	8,01	8,01	30%	2,40
Atorvagen, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990938926	6,80	7,14	9,57	9,02	30%	3,26
Atorvagen, tabletki powlekane, 40 mg	28 tabl.	05909991385675	10,31	10,83	14,73	14,73	30%	4,42
Atorvagen, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990938995	13,61	14,29	18,36	18,04	30%	5,73
Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 20 mg	30 tabl.	05909991321611	5,72	6,01	8,43	8,43	30%	2,53
Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909991321659	17,17	18,03	23,39	23,39	30%	7,02
Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	05909991321710	10,79	11,33	15,40	15,40	30%	4,62
Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 40 mg	90 tabl.	05909991321758	32,37	33,99	42,28	42,28	30%	12,68
Atorvastatin Bluefish, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990887279	6,26	6,57	9,00	9,00	30%	2,70
Atorvastatin Bluefish, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990887286	12,20	12,81	16,88	16,88	30%	5,06
Atorvastatin Bluefish AB, tabletki powlekane, 10 mg	30 tabl.	05909991382896	2,92	3,07	4,36	4,36	30%	1,31
Atorvastatin Bluefish AB, tabletki powlekane, 20 mg	30 tabl.	05909991382902	5,83	6,12	8,55	8,55	30%	2,57
Atorvastatin Bluefish AB, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	05909991382926	11,66	12,24	16,31	16,31	30%	4,89
Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990900053	3,24	3,40	4,69	4,51	30%	1,53
Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990899920	6,70	7,04	9,47	9,02	30%	3,16
Atorvastatin Genoptim, tabletki powlekane, 20 mg	60 tabl.	05909990899951	12,10	12,71	16,78	16,78	30%	5,03
Atorvastatin Genoptim, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909990899975	18,14	19,05	24,41	24,41	30%	7,32
Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990900275	13,39	14,06	18,13	18,04	30%	5,50
Atorvastatin Genoptim, tabletki powlekane, 40 mg	60 tabl.	05909990900305	24,19	25,40	31,76	31,76	30%	9,53

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Atorvastatin Genoptim, tabletki powlekane, 40 mg	90 tabl.	05909990900336	36,29	38,10	46,39	46,39	30%	13,92
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 80 mg	30 tabl.	05909990900459	24,62	25,85	32,22	32,22	30%	9,67
Atorvastatin Vitama, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909991200787	6,09	6,39	8,82	8,82	30%	2,65
Atorvastatin Vitama, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909991201050	12,10	12,71	16,78	16,78	30%	5,03
Atorvasterol, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990077847	7,98	8,38	9,67	4,51	30%	6,51
Atorvasterol, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990077939	15,97	16,77	19,20	9,02	30%	12,89
Atorvasterol, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990078028	31,96	33,56	37,63	18,04	30%	25,00
Atorvasterol, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	05909991041298	28,26	29,67	36,03	36,03	30%	10,81
Atorvox, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990573400	7,24	7,60	8,89	4,51	30%	5,73
Atorvox, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990573530	12,31	12,93	15,36	9,02	30%	9,05
Atorvox, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990573547	22,68	23,81	27,88	18,04	30%	15,25
Atractin, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990078141	5,68	5,96	7,25	4,51	30%	4,09
Atractin, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990078264	11,23	11,79	14,22	9,02	30%	7,91
Atractin, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990078356	22,46	23,58	27,65	18,04	30%	15,02
Atrox, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	05909991011383	32,83	34,47	40,83	36,08	30%	15,57
Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991124618	7,65	8,03	9,33	4,51	30%	6,17
Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	60 tabl.	05907695215137	6,34	6,66	9,09	9,02	30%	2,78
Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	90 szt.	05907695215359	9,16	9,62	13,02	13,02	30%	3,91
Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991124717	11,94	12,54	14,97	9,02	30%	8,66
Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	60 tabl.	05907695215144	12,68	13,31	17,38	17,38	30%	5,21
Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	05907695215366	18,32	19,24	24,59	24,59	30%	7,38
Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991124816	23,90	25,10	29,17	18,04	30%	16,54
Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	60 tabl.	05907695215151	25,36	26,63	32,99	32,99	30%	9,90
Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	90 szt.	05907695215373	36,63	38,46	46,75	46,75	30%	14,03
Corator, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909991150914	7,12	7,48	8,77	4,51	30%	5,61
Corator, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991151010	12,02	12,62	15,06	9,02	30%	8,75
Corator, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991151119	19,76	20,75	24,82	18,04	30%	12,19
Lambrinex, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990905508	4,86	5,10	6,39	4,51	30%	3,23
Lambrinex, tabletki powlekane, 10 mg	60 tabl.	05909990905539	6,16	6,47	8,90	8,90	30%	2,67
Lambrinex, tabletki powlekane, 10 mg	90 tabl.	05909990905553	9,23	9,69	13,09	13,09	30%	3,93
Lambrinex, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990905638	7,77	8,16	10,59	9,02	30%	4,28
Lambrinex, tabletki powlekane, 20 mg	60 tabl.	05909990905652	12,31	12,93	17,00	17,00	30%	5,10
Lambrinex, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909990905676	18,36	19,28	24,64	24,64	30%	7,39
Lambrinex, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990905782	15,53	16,31	20,38	18,04	30%	7,75
Lambrinex, tabletki powlekane, 40 mg	60 tabl.	05909990905805	24,47	25,69	32,05	32,05	30%	9,62
Lambrinex, tabletki powlekane, 40 mg	90 tabl.	05909990905867	36,72	38,56	46,85	46,85	30%	14,06
Larus, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990078707	6,64	6,97	9,40	9,02	30%	3,09
Olvastim, tabletki powlekane, 10 mg	30 tabl.	05909991345969	2,92	3,07	4,36	4,36	30%	1,31
Olvastim, tabletki powlekane, 20 mg	30 tabl.	05909991346195	5,83	6,12	8,55	8,55	30%	2,57
Olvastim, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	05909991346379	11,66	12,24	16,31	16,31	30%	4,89
Storvas CRT, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909991042097	4,05	4,25	5,55	4,51	30%	2,39



Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Storvas CRT, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909991042103	8,10	8,51	10,94	9,02	30%	4,63
Storvas CRT, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909991042134	16,20	17,01	21,08	18,04	30%	8,45
Storvas CRT, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05909991042141	31,32	32,89	39,25	36,08	30%	13,99
Torvacard, tabl. powł., 80 mg	30 tabl.	05909990957071	39,59	41,57	47,93	36,08	30%	22,67
Torvacard 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338290	7,67	8,05	9,34	4,51	30%	6,18
Torvacard 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338368	11,02	11,57	14,00	9,02	30%	7,69
Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338436	19,48	20,45	24,53	18,04	30%	11,90
Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990338443	59,04	61,99	70,28	54,12	30%	32,40
Torvalipin, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990053179	7,24	7,60	8,89	4,51	30%	5,73
Torvalipin, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990053230	11,23	11,79	14,22	9,02	30%	7,91
Torvalipin, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990053278	19,33	20,30	24,37	18,04	30%	11,74
Tulip, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990998814	7,88	8,27	9,56	4,51	30%	6,40
Tulip, tabl. powł., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990998821	15,77	16,56	18,99	9,02	30%	12,68
Tulip, tabl. powł., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990998838	23,22	24,38	27,78	13,53	30%	18,31
Tulip, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990998913	12,31	12,93	15,36	9,02	30%	9,05
Tulip, tabl. powł., 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990998920	22,68	23,81	27,88	18,04	30%	15,25
Tulip, tabl. powł., 20 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990998937	33,70	35,39	40,75	27,06	30%	21,81
Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990810161	16,42	17,24	21,31	18,04	30%	8,68
Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	60 tabl.	05909990810178	27,71	29,10	35,46	35,46	30%	10,64
Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	90 tabl.	05909990810185	41,55	43,63	51,92	51,92	30%	15,58
Tulip 80 mg, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05909990810208	42,93	45,08	51,44	36,08	30%	26,18
<b>Substancja czynna: lowastatyna</b>								
Liprox, tabl., 20 mg	28 szt.	05909990842315	12,74	13,38	14,45	3,74	30%	11,83
Lovasterol, tabl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990422159	12,96	13,61	14,68	3,74	30%	12,06
Lovastin, tabl., 20 mg	28 szt.	05909990756629	11,99	12,59	13,66	3,74	30%	11,04
<b>Substancja czynna: rozuwastatyna</b>								
Astrium, tabletki powlekane, 10 mg	28 tabl.	05909991264918	5,44	5,71	8,01	8,01	30%	2,40
Astrium, tabletki powlekane, 20 mg	28 tabl.	05909991264994	10,89	11,43	15,33	15,33	30%	4,60
Astrium, tabletki powlekane, 40 mg	28 tabl.	05909991265076	21,77	22,86	28,96	28,96	30%	8,69
Astrium, tabletki powlekane, 5 mg	28 tabl.	05909991264840	2,72	2,86	4,06	4,06	30%	1,22
Crosuvo, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991021184	5,70	5,99	8,29	8,29	30%	2,49
Crosuvo, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909991021337	11,56	12,14	16,04	16,04	30%	4,81
Crosuvo, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991021375	22,66	23,79	29,89	29,89	30%	8,97
Ridlip, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991000141	8,02	8,42	10,72	8,42	30%	4,83
Ridlip, tabletki powlekane, 10 mg	90 tabl.	05909991375799	17,50	18,38	23,74	23,74	30%	7,12
Ridlip, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909991000158	15,69	16,47	20,37	16,84	30%	8,58
Ridlip, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909991375812	34,99	36,74	45,03	45,03	30%	13,51
Ridlip, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991000165	23,11	24,27	30,37	30,37	30%	9,11
Ridlip, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909991000103	4,70	4,94	6,14	4,21	30%	3,19
Ridlip, tabletki powlekane, 5 mg	90 tabl.	05909991375775	8,75	9,19	12,59	12,59	30%	3,78
Romazic, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990919604	6,12	6,43	8,86	8,86	30%	2,66
Romazic, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990919659	12,42	13,04	17,11	17,11	30%	5,13
Romazic, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990919673	24,52	25,75	32,11	32,11	30%	9,63
Romazic, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990919574	3,07	3,22	4,51	4,51	30%	1,35
Rosugen, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990921997	5,44	5,71	8,01	8,01	30%	2,40

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Rosugen, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990922185	10,89	11,43	15,33	15,33	30%	4,60
Rosugen, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909990922406	21,77	22,86	28,96	28,96	30%	8,69
Rosugen, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990921805	2,72	2,86	4,06	4,06	30%	1,22
Rosutrox, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909991085674	5,79	6,08	8,38	8,38	30%	2,51
Rosutrox, tabl. powl., 10 mg	56 szt.	05909991085698	11,58	12,16	16,06	16,06	30%	4,82
Rosutrox, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909991085759	11,58	12,16	16,06	16,06	30%	4,82
Rosutrox, tabl. powl., 20 mg	56 szt.	05909991085773	23,16	24,32	30,42	30,42	30%	9,13
Rosutrox, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909991085841	23,16	24,32	30,42	30,42	30%	9,13
Rosutrox, tabl. powl., 40 mg	56 szt.	05909991085865	46,31	48,63	57,94	57,94	30%	17,38
Rosutrox, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909991085599	2,88	3,02	4,22	4,21	30%	1,27
Rosutrox, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05909991085636	5,79	6,08	8,38	8,38	30%	2,51
Roswera, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990895250	6,73	7,07	9,37	8,42	30%	3,48
Roswera, tabletki powlekane, 10 mg	90 tabl.	05909990895304	18,57	19,50	24,86	24,86	30%	7,46
Roswera, tabl., 15 mg	28 szt.	05909990895380	10,10	10,61	13,81	12,63	30%	4,97
Roswera, tabl. powl., 15 mg	56 szt.	05909990895403	25,27	26,53	31,63	25,26	30%	13,95
Roswera, tabletki powlekane, 15 mg	90 tabl.	05909990895458	27,85	29,24	36,08	36,08	30%	10,82
Roswera, tabl., 20 mg	28 szt.	05909990895533	13,47	14,14	18,04	16,84	30%	6,25
Roswera, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909990895588	37,13	38,99	47,28	47,28	30%	14,18
Roswera, tabl., 30 mg	28 szt.	05909990895663	20,20	21,21	26,32	25,26	30%	8,64
Roswera, tabl. powl., 30 mg	56 szt.	05909990895687	50,54	53,07	60,98	50,51	30%	25,62
Roswera, tabletki powlekane, 30 mg	90 tabl.	05909990895724	55,70	58,49	68,78	68,78	30%	20,63
Roswera, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990895786	26,95	28,30	34,40	33,67	30%	10,83
Roswera, tabletki powlekane, 40 mg	90 tabl.	05909990895892	74,26	77,97	90,19	90,19	30%	27,06
Roswera, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990895106	3,37	3,54	4,74	4,21	30%	1,79
Roswera, tabletki powlekane, 5 mg	90 tabl.	05909990895182	9,29	9,75	13,15	13,15	30%	3,95
Suvaradio, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990791743	5,77	6,06	8,36	8,36	30%	2,51
Suvaradio, tabletki powlekane, 10 mg	84 tabl.	05909990791781	16,61	17,44	22,55	22,55	30%	6,77
Suvaradio, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990791873	11,53	12,11	16,01	16,01	30%	4,80
Suvaradio, tabletki powlekane, 20 mg	84 tabl.	05909990791927	33,23	34,89	42,80	42,80	30%	12,84
Suvaradio, tabletki powlekane, 40 mg	28 szt.	05909990792009	22,84	23,98	30,08	30,08	30%	9,02
Suvaradio, tabletki powlekane, 40 mg	84 tabl.	05909990792061	66,47	69,79	81,50	81,50	30%	24,45
Suvaradio, tabletki powlekane, 5 mg	28 szt.	05909990791606	2,85	2,99	4,19	4,19	30%	1,26
Zahron, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990802623	5,70	5,99	8,29	8,29	30%	2,49
Zahron, tabl. powl., 10 mg	56 szt.	05909990802647	11,45	12,02	15,92	15,92	30%	4,78
Zahron, tabl. powl., 15 mg	28 szt.	05909991333959	8,59	9,02	12,22	12,22	30%	3,67
Zahron, tabl. powl., 15 mg	56 szt.	05909991333973	17,16	18,02	23,14	23,14	30%	6,94
Zahron, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990802685	12,87	13,51	17,41	16,84	30%	5,62
Zahron, tabl. powl., 20 mg	56 szt.	05909990802708	22,68	23,81	29,91	29,91	30%	8,97
Zahron, tabl. powl., 30 mg	28 szt.	05909991334062	17,16	18,02	23,14	23,14	30%	6,94
Zahron, tabl. powl., 30 mg	56 szt.	05909991334086	34,33	36,05	43,96	43,96	30%	13,19
Zahron, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909990802753	22,68	23,81	29,91	29,91	30%	8,97
Zahron, tabl. powl., 40 mg	56 szt.	05909990802777	45,36	47,63	56,94	56,94	30%	17,08
Zahron, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990802562	2,84	2,98	4,18	4,18	30%	1,25
Zahron, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05909990802586	5,70	5,99	8,29	8,29	30%	2,49
Zaranta, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	05909990777785	6,26	6,57	8,87	8,42	30%	2,98
Zaranta, tabletki powlekane, 15 mg	56 tabl.	05997001369333	17,14	18,00	23,11	23,11	30%	6,93

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Zaranta, tabletki powlekane, 15 mg	90 tabl.	05909991347079	27,54	28,92	35,76	35,76	30%	10,73
Zaranta, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990777839	12,53	13,16	17,07	16,84	30%	5,28
Zaranta, tabletki powlekane, 30 mg	56 tabl.	05997001369340	34,27	35,98	43,88	43,88	30%	13,16
Zaranta, tabletki powlekane, 30 mg	90 tabl.	05909991347109	55,08	57,83	68,12	68,12	30%	20,44
Zaranta, tabletki powlekane, 40 mg	28 szt.	05909990777853	22,68	23,81	29,91	29,91	30%	8,97
<b>Substancja czynna: symwastatyna</b>								
Apo-Simva 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990618279	6,16	6,47	7,33	3,01	30%	5,22
Apo-Simva 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990618286	11,23	11,79	13,51	6,01	30%	9,30
Apo-Simva 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990618293	18,68	19,61	22,68	12,03	30%	14,26
Simcovas, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990649532	6,05	6,35	7,95	5,61	30%	4,02
Simcovas, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909991048488	2,38	2,50	4,21	4,21	30%	1,26
Simcovas, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990649655	12,10	12,71	15,61	11,22	30%	7,76
Simcovas, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909991048495	4,75	4,99	8,06	8,06	30%	2,42
Simorion, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990793853	3,62	3,80	4,60	2,81	30%	2,63
Simorion, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990794140	5,91	6,21	7,81	5,61	30%	3,88
Simorion, tabl. powl., 20 mg	98 szt.	05909990794157	17,82	18,71	23,01	19,64	30%	9,26
Simorion, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909990794089	10,42	10,94	13,84	11,22	30%	5,99
Simratio 10, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909991019723	5,67	5,95	6,75	2,81	30%	4,78
Simratio 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909991019822	10,80	11,34	12,94	5,61	30%	9,01
Simratio 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909991019945	21,60	22,68	25,58	11,22	30%	17,73
Simvacard 10, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990940110	5,29	5,55	6,35	2,81	30%	4,38
Simvacard 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990940219	9,94	10,44	12,04	5,61	30%	8,11
Simvacard 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990940318	19,87	20,86	23,75	11,22	30%	15,90
Simvachol, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990941025	3,56	3,74	4,54	2,81	30%	2,57
Simvachol, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990941124	7,13	7,49	9,10	5,61	30%	5,17
Simvachol, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990941223	14,26	14,97	17,87	11,22	30%	10,02
Simvacor, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990336623	5,29	5,55	6,41	3,01	30%	4,30
Simvacor, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990336630	10,69	11,22	12,94	6,01	30%	8,73
Simvagamgamma 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991146115	8,10	8,51	10,23	6,01	30%	6,02
Simvagen 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990743650	5,08	5,33	6,94	5,61	30%	3,01
Simvagen 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990743667	10,15	10,66	13,56	11,22	30%	5,71
SimvaHEXAL 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990623273	5,62	5,90	6,76	3,01	30%	4,65
SimvaHEXAL 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990623297	11,23	11,79	13,51	6,01	30%	9,30
SimvaHEXAL 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990623334	19,98	20,98	24,05	12,03	30%	15,63
Simvastatin Aurovitas, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990731565	1,94	2,04	3,64	3,64	30%	1,09
Simvastatin Aurovitas, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909990731671	3,89	4,08	6,98	6,98	30%	2,09
Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990723591	2,65	2,78	3,58	2,81	30%	1,61
Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990723812	3,99	4,19	5,79	5,61	30%	1,86
Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990723829	4,27	4,48	6,20	6,01	30%	1,99



Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909990724031	7,96	8,36	11,26	11,22	30%	3,41
Simvastatin Genoptim, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05907553016012	4,75	4,99	6,59	5,61	30%	2,66
Simvastatin Genoptim, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05907553016029	8,64	9,07	11,97	11,22	30%	4,12
Simvastatinum Accord, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990706396	1,07	1,12	1,92	1,92	30%	0,58
Simvastatinum Accord, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990706532	2,15	2,26	3,86	3,86	30%	1,16
Simvastatinum Accord, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909990706631	4,31	4,53	7,43	7,43	30%	2,23
Simvasterol, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990927616	5,94	6,24	7,04	2,81	30%	5,07
Simvasterol, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990927715	11,79	12,38	13,98	5,61	30%	10,05
Simvasterol, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990927838	22,03	23,13	26,03	11,22	30%	18,18
Sistat, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909991261139	0,99	1,04	1,84	1,84	30%	0,55
Sistat, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909991261184	1,99	2,09	3,70	3,70	30%	1,11
Sistat, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909991261238	3,99	4,19	7,09	7,09	30%	2,13
Vasilip, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990914012	5,18	5,44	6,24	2,81	30%	4,27
Vasilip, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990914111	11,23	11,79	13,39	5,61	30%	9,46
Vasilip, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909990982714	17,82	18,71	21,61	11,22	30%	13,76
Vastan, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909991073114	4,86	5,10	5,90	2,81	30%	3,93
Vastan, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909991073213	10,26	10,77	12,37	5,61	30%	8,44
Ximve, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990935116	5,72	6,01	6,86	3,01	30%	4,75
Ximve, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990055722	10,58	11,11	12,71	5,61	30%	8,78
Ximve, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990935215	11,34	11,91	13,63	6,01	30%	9,42
Ximve, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990935314	19,01	19,96	23,03	12,03	30%	14,61
Zocor 10, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990365913	5,40	5,67	6,47	2,81	30%	4,50
Zocor 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990366026	10,79	11,33	12,93	5,61	30%	9,00
Zocor 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990769124	21,58	22,66	25,56	11,22	30%	17,71
<b>48.0. Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego</b>								
<b>Substancja czynna: rozuwastatyna + ezetylib</b>								
Coroswera, tabl. powl., 10 + 10 mg	30 szt.	03838989707057	19,36	20,33	23,87	13,75	30%	14,25
Coroswera, tabl. powl., 20 + 10 mg	30 szt.	03838989707064	19,36	20,33	23,87	13,75	30%	14,25
Ezehron Duo, tabletki, 10 + 10 mg	28 szt.	05906414003352	24,12	25,33	28,69	12,83	30%	19,71
Ezehron Duo, tabletki, 10 + 10 mg	56 szt.	05906414003369	48,24	50,65	55,96	25,67	30%	37,99
Ezehron Duo, tabletki, 20 + 10 mg	28 szt.	05906414003383	24,12	25,33	28,69	12,83	30%	19,71
Ezehron Duo, tabletki, 20 + 10 mg	56 szt.	05906414003390	48,24	50,65	55,96	25,67	30%	37,99
Ezehron Duo, tabletki, 5 + 10 mg	28 szt.	05906414003321	24,12	25,33	28,69	12,83	30%	19,71
Ezehron Duo, tabletki, 5 + 10 mg	56 szt.	05906414003338	48,24	50,65	55,96	25,67	30%	37,99
<b>Substancja czynna: ezetylib</b>								
Esetin, tabletki, 10 mg	30 tabl.	05909991388669	21,22	22,28	25,82	13,75	30%	16,20
Ezehron, tabletki, 10 mg	28 tabl.	05909991347161	23,22	24,38	27,74	12,83	30%	18,76
Ezen, tabletki, 10 mg	28 szt.	05909991096229	21,24	22,30	25,66	12,83	30%	16,68
Ezetimibe Mylan, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991189822	23,76	24,95	28,31	12,83	30%	19,33
Ezoleta, tabletki, 10 mg	30 szt.	05909991311407	9,72	10,21	13,75	13,75	30%	4,13
Ezolip, tabletki, 10 mg	30 tabl.	05909991304416	22,57	23,70	27,24	13,75	30%	17,62
Lipegis, tabletki, 10 mg	30 tabl.	05909990996902	21,60	22,68	26,22	13,75	30%	16,60
Mizetib, tabletki, 10 mg	28 tabl.	05903060613973	28,08	29,48	32,84	12,83	30%	23,86



