



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Repatha (ewolokumab)

w ramach programu lekowego:

„Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi
(ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”

Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.39.2023

Data ukończenia: 5.11.2023 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 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 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 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.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
ApoB	Apolipoproteina B
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCVD	arteriosklerotyczna choroba sercowo-naczyniowa (ang. atherosclerotic cardiovascular disease)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CPCA	Canadian Pediatric Cardiology Association
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EAS	European Atherosclerosis Society
ECOG	skala Eastern Cooperative Oncology Group
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESC	European Society of Cardiology
ESMO	European Society for Medical Oncology
EVO	Ewolokumab
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FH	Hipercholesterolemia rodzinna (ang. Familial Hypercholesterolemia)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé

HeFH	Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. Heterozygous Familial Hypercholesterolemia)
HoFH	Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. Homozygous Familial Hypercholesterolemia)
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IS	udar niedokrwieny (ang. ischemic stroke)
KLRwP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
LDL-C	cholesterol o małej gęstości (ang. low-density lipoprotein cholesterol)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MI	zawał mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NO	nie osiągnięto
OLE	Niezasłепione badanie długoterminowe (ang. Open Label Extension)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PCSK9	konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	poziom odpłatności
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTDL	Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTL	Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

Q2W	co 2 tygodnie
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
QM	raz w miesiącu
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane
SC	Iniekcja podskórna (ang. subcutaneous)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	terapia standardowa (ang. standard of care)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zmian.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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

1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ	14
3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności – populacja z HeFH	26
4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności – populacja z HoFH	29
4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa - HeFH	30
4.2.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa - HoFH	31
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	32
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	32
5. Ocena analizy ekonomicznej	34

5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	34
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	34
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	34
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	36
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	37
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	37
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	38
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	38
5.3.3.	Ocena walidacji	39
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	39
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	40
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	40
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	40
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	40
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	41
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	42
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	43
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	43
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	43
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	44
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	45
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	46
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	47
11.	Kluczowe informacje i wnioski	48
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	53
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	54
14.	Źródła	55

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.09.2023 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.226.2023.30.SGÓ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Repatha (evolocumabum), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, GTIN 05909991224370

Wnioskowane wskazanie:

„Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”

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

Proponowana cena zbytu netto:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holandia

Wnioskodawca:

Amgen sp. z o.o.

Villa Metro Business House

ul. Puławska 145

02-715 Warszawa

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.09.2023 r., znak PLR.4500.226.2023.30.SGÓ (data wpływu do AOTMiT 15.09.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

Repatha (evolocumabum), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2, wstrzykiwacze, GTIN 05909991224370, w ramach programu lekowego:

„Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25) w wieku 10-18 lat z homozygotyczną lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 5 października 2023 r., znak OT.423.1.39.2023.7.KW. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 30.10.2023 r. Ponowne pismo ws. wymagań minimalnych wymagań zostało przesłane 8.11.2023 r. Dodatkowe uzupełnienie zostało przekazane do Agencji 21.11.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży od 10 do 18 roku życia, wersja 1.0, EconMed Europe sp. z o.o., luty 2023 r.
- Analiza kliniczna dla produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży od 10 do 18 roku życia, wersja 1.0, EconMed Europe sp. z o.o., luty 2023 r.
- Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży od 10 do 18 roku życia, wersja 1.0, EconMed Europe sp. z o.o., luty 2023 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży od 10 do 18 roku życia, wersja 1.0, EconMed Europe sp. z o.o., luty 2023 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży od 10 do 18 roku życia, wersja 1.0, EconMed Europe sp. z o.o., luty 2023 r.
- Uzupełnienie do wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży od 10 do 18 roku życia wersja 1.0, EconMed Europe sp. z o.o., październik 2023 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Repatha, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2, wstrzykiwacze, kod GTIN: 05909991224370
Kod ATC	C10AX13 (środki modyfikujące stężenie lipidów, inne środki modyfikujące stężenie lipidów)
Substancja czynna	ewolokumab
Kryteria kwalifikacji	<p>1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. albo 1.2.2. albo 1.2.3. albo 1.2.4.) dla poszczególnych terapii.</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji (...)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią – dotyczy kobiet w wieku rozrodczym; 2) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 3) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. <p>1.1.2. pediatrycznych pacjentów z homozygotyczną lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną ewolokumabem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 10 – 18 lat; 2) potwierdzona diagnoza hipercholesterolemii rodzinnej na podstawie wyniku: skali Dutch Lipid Clinic Network; 3) LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i: <ol style="list-style-type: none"> a) zoptymalizowanego leczenia hipolipemizującego zgodnie z obowiązującymi wytycznymi towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT) (stosowanego nie krócej niż 3 miesiące), lub b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).
Kryteria wyłączające	<p>2. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych po podaniu leku; 2) brak skuteczności terapii: <p>w przypadku leczenia ewolokumabem (dotyczy pacjentów pediatrycznych): rozumiany jako brak redukcji stężenia LDL-C, po pierwszych 3 miesiącach leczenia, a następnie po każdym kolejnych 6 miesiącach leczenia, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca), w stosunku do wartości wyjściowej określonej:</p> <ul style="list-style-type: none"> – w momencie włączenia do programu lekowego, w przypadku pacjentów włączonych do programu zgodnie z podpunktami 1.2.4., – w momencie rozpoczęcia terapii, w przypadku pacjentów, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii; 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;

	<p>4) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>6) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie przedstawionymi w punkcie 4.</p> <p>Dla pacjentów zakwalifikowanych zgodnie z punktem 1.2.4 terapia może być kontynuowana do ukończenia przez pacjenta 18 roku życia, z wyjątkiem przeniesienia leczenia do ośrodka dla dorosłych zgodnie z ppkt. 1.2.1.3.</p>
Droga podania	podskórna
Dawkowanie	<p><i>Hipercholesterolemia pierwotna i dyslipidemia mieszana (w tym heterozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii)</i></p> <p><i>Dorośli oraz dzieci i młodzież (w wieku co najmniej 10 lat)</i></p> <p>Zalecana dawka evolokumabu to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne.</p> <p><i>Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat</i></p> <p>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>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>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.</p>

Źródło: ChPL Repatha, projekt programu lekowego będący załącznikiem do zlecenia MZ

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> <i>Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana</i> <p>Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodziną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią oraz u dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii, jako uzupełnienie diety:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, a bo - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane. <ul style="list-style-type: none"> <i>Postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii</i> <p>Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego</i> <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 (...)</p>
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Repatha

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Repatha nie był przedmiotem oceny Agencji w zakresie leczenia pacjentów pediatrycznych.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1198.0, Ewolokumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania jest zgodna z ostatecznie zweryfikowanymi analizami. Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej, oraz poziom odpłatności prawidłowe.



3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rodzinna hipercholesterolemia to uwarunkowana genetycznie choroba, która powoduje zwiększenie stężenia we krwi zarówno całkowitego cholesterolu, jak i lipoprotein o małej gęstości (ang. low density lipoprotein, LDL).

Obraz kliniczny

Postać heterozygotyczna hipercholesterolemii rodzinnej (ang. heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH) w populacji wieku rozwojowego często ma przebieg bezobjawowy. Średnie stężenie cholesterolu całkowitego (TC) w tej postaci wynosi od 300 mg/dl (7,76 mmol/l) do 500 mg/dl (12,93 mmol/l). U osób z tą postacią FH w 2–3 dekadzie życia można zaobserwować żółtaki w ścięgnach piętowych, zwłaszcza w ścięgnach Achillesa i ścięgnach prostowników ręki oraz rąbek starczy rogówki. Chociaż żółtaki są patognomiczne dla tej choroby, to nie zawsze są obecne. Objawy kliniczne choroby wieńcowej występują na ogół w czwartej dekadzie życia.

W postaci homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (ang. homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH) praktycznie w ogóle nie stwierdza się aktywności receptora dla LDL, a stężenie TC zazwyczaj wzrasta do 700–1200 mg/dl (18,1–31,03 mmol/l). Podwyższone stężenie cholesterolu stwierdza się już u noworodków. Żółtaki w skórze mogą tworzyć się już w ciągu kilku pierwszych miesięcy, a w ścięgnach przyjmują postać guzowatą. U młodych pacjentów z HoFH występują objawy choroby wieńcowej, rozsianej miażdżycy tętnic obwodowych, stenozy aortalnej i choroby naczyniowo-mózgowej. Na prawidłowe rozpoznanie choroby mogą naprowadzić zmiany w skórze i ścięgnach oraz obciążający wywiad rodzinny w kierunku przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej.

Rokowanie i przebieg naturalny

Choroba prowadzi do przedwczesnego rozwoju miażdżycy, a w konsekwencji wystąpienia zawału serca i/lub udaru niedokrwiennego mózgu. U podłoża choroby leży mutacja jednego z trzech genów odpowiedzialnych za metabolizm cholesterolu LDL: genu receptora LDL (LDLR), apolipoproteiny B (APOB) lub konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexyny typ 9 (PCSK9). Istotą choroby jest upośledzony metabolizm cholesterolu skutkujący znacznym podwyższeniem jego stężenia we krwi. Pacjenci z FH, którzy nie są leczeni, zwykle rozwijają chorobę wieńcową przed 55 r.ż. w przypadku mężczyzn i przed 60 r.ż. w przypadku kobiet.

Epidemiologia

Szacuje się, że jakaś postać hipercholesterolemii występuje nawet u 20 milionów Polaków (60–80% dorosłych), w tym 140 000 z nich choruje na rodzinną hipercholesterolemię (występuje w Polsce z częstością ok. 1/250, a homozygotyczna [HoFH] ok. 1/160 000), która jest rozpoznawana tylko w około 5% przypadków.

Leczenie dzieci z hipercholesterolemią rodzinną

Dieta niskocholesterolowa może być zalecana dzieciom, które ukończyły drugi rok życia. Włączenie farmakoterapii należy rozważyć przed 10 rokiem życia. Przy podejmowaniu decyzji o włączeniu leczenia należy wziąć pod uwagę: wiek dziecka, wiek wystąpienia choroby wieńcowej w rodzinie i obecność innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, włączając poziom LDL-C.

U dzieci poniżej 8 roku życia farmakoterapię należy włączyć przy bardzo wysokim (>500mg/dl) poziomie LDL-C.

Tabela 4. Rozpoczęcie farmakoterapii w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego

Ryzyko sercowo-naczyniowe	Zalecane wartości odcięcia
Bez czynników ryzyka	LDL >190 mg/dl pomimo diety
Obecne czynniki ryzyka (otyłość, nadciśnienie, palenie papierosów, wywiad rodzinny przedwczesnej choroby wieńcowej)	LDL >160 mg/dl pomimo diety
Cukrzyca	LDL ≥ 130mg/dl

Docelowym poziomem LDL-C jest wartość <160 mg/dl. Jednakże dla dzieci z wywiadem rodzinnym przedwczesnej choroby wieńcowej czy z licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego za wartości docelowe należy przyjąć <130mg/dl, a nawet 110 mg/dl. Lekami z wyboru stosowanymi u dzieci są statyny. Można rozważyć LDL aferezy. U dzieci nie tolerujących statyn należy rozważyć włączenie ezetymibu.

Źródło: AWA Lojuxta, Myśliwiec 2013, hipercholesterolemia.com.pl, mp.pl

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ

Cel i metodologia

W celu oszacowania liczebności pacjentów pediatrycznych z leczoną hipercholesterolemią rodzinną przeszukano bazę danych SWIAD, będącą bazą sprawozdawczą NFZ.

Poszukiwano danych dotyczących liczby pacjentów w wieku poniżej 18 r.ż. (0-17 lat), zareportowanej jako liczba unikalnych numerów PESEL, u których zareportowano kod ICD-10 E78.0.

Kod E78.0 jest przypisany do szerszego rozpoznania niż hipercholesterolemia rodzinna – czystej hipercholesterolemii. Z tego względu, oraz biorąc pod uwagę iż hipercholesterolemia rodzinna jest chorobą o podłożu genetycznym, próbowano odnaleźć pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem E78.0, u których wykonano badanie genetyczne. Należy zwrócić uwagę, że wykonane badanie genetyczne mogło być wykonane w celu diagnostyki innej choroby niż rodzinna hipercholesterolemia, a także, że u części pacjentów z podejrzeniem rozpoznania rodzinnej hipercholesterolemii mogła nie zostać wykonana diagnostyka genetyczna.

Dodatkowo, z uwagi na fakt, iż pacjenci pediatryczni nie są obecnie leczeni w ramach programu lekowego, w analogiczny sposób poszukiwano danych dotyczących liczby pacjentów dorosłych z rozpoznaniem ICD-10 E78.0.

Odszukano też liczbę pacjentów dorosłych leczonych w ramach programu lekowego B.101., rozumianą jako liczba unikalnych numerów PESEL. Należy zwrócić uwagę, iż w ramach ww. programu lekowego pacjenci mogą być leczeni alirokumabem, ewolokumabem lub inklisiranem nie tylko z powodu heterozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii, ale również z powodu bardzo wysokiego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Sprawozdawczość nie uwzględnia rozpoznania szczegółowego. Jednakże, program lekowy B.101. zakłada, że lomitapid będą otrzymywać wyłącznie chorzy z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią.

Wyniki

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów, u których w bazie SWIAD zareportowano czystą hipercholesterolemię (E78.0 w klasyfikacji ICD-10) jako rozpoznanie główne lub współistniejące oraz liczbę świadczeń, dla których wskazano rozpoznanie E78.0. Ogółem liczba chorych pozostaje na porównywalnym poziomie, chociaż w latach 2021 i 2022 widoczne jest zarówno zwiększenie liczby leczonych pacjentów jak i udzielonych świadczeń. Średnia liczba pacjentów pediatrycznych u których rozpoznano E78.0 w latach 2014-2022 wyniosła 753, a średnia liczba dorosłych 1 003 838.

Tabela 5. Liczba pacjentów pediatrycznych i dorosłych z rozpoznaniem E78.0 i liczba udzielonych świadczeń

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba chorych (unikalne numery PESEL) w wieku 0-17 lat, u których sprawozdano E78.0	793	822	781	711	626	605	586	924	932
Liczba chorych (unikalne numery PESEL) dorosłych (18+ lat), u których sprawozdano E78.0	1 080 521	1 046 358	1 073 777	1 039 840	966 746	993 365	747 693	979 344	1 106 902

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów w wieku 0-17 lat, u których w bazie SWIAD zareportowano czystą hipercholesterolemię (E78.0 w klasyfikacji ICD-10) jako rozpoznanie główne lub współistniejące oraz wykonanie badania genetycznego. Widoczny jest trend wzrostowy liczby badań genetycznych wykonywanych u pacjentów pediatrycznych z czystą hipercholesterolemią. W 2022 roku badanie takie wykonano u 46 pacjentów.

Tabela 6. Liczba pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem E78.0, u których wykonano badania genetyczne

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba chorych (unikalne numery PESEL) w wieku 0-17 lat, u których sprawozdano E78.0 oraz wykonano badania genetycznego	13	15	16	20	27	36	48	18	11
Liczba chorych (unikalne numery PESEL) w wieku 0-17 lat, u których sprawozdano E78.0 oraz wykonano badania genetycznego u pacjentów pediatrycznych (świadczenie sprawozdawane osobno)	-	-	-	-	-	-	-	52	35
Suma	13	15	16	20	27	36	48	70	46

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę dorosłych pacjentów leczonych w programie lekowym B.101, w podziale na poszczególne leki i świadczenia. Liczba chorych leczonych w programie lekowym dynamicznie rośnie (dwukrotne wzrosty w kolejnych latach 2021-2022 oraz 2020-2021). Nie sprawozdano lomitapidu, ponieważ został objęty refundacją we wrześniu 2023 r.

Tabela 7. Liczba pacjentów dorosłych (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano leki lub świadczenia w programie lekowym B.101

Rok	2019	2020	2021	2022
5.08.09.0000152 alirocumabum - s.c. 1 mg	81	90	164	317
5.08.09.0000172 evolocumabum - inj. 1 mg	6	29	99	199
5.08.09.0000244 inclisiranum – s.c. - podskórnie - 1 mg	-	-	-	17
Świadczenia w programach lekowych	85	118	261	527
Wszyscy pacjenci	85	118	260	528

3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 9 ekspertów. Otrzymano dwie odpowiedzi, jednak bez wymaganych DPB.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 26.10.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami lipidowymi w wieku 10-18 lat z homozygotyczną lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Lipidologiczne (PTL): <https://ptlipid.pl/>
- European Atherosclerosis Society (EAS): <https://eas-society.org/>
- Canadian Pediatric Cardiology Association (CPCA): <https://ccs.ca/canadian-pediatric-cardiology-association/>
- Trip Database: <https://www.tripdatabase.com/>.

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: "familial hypercholesterolemia", "dyslipidaemias", "european", "international", "world", "guideline", "management", "recommendation", "consensus", "zanurzenia lipidowe", "rodzinną hipercholesterolemią europejskie", "międzynarodowe", "wytyczne", "zalecenia", "rekomendacje" i "konsensus".

Odnaleziono 4 dokumenty dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych: polskie PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021, europejskie ESC/EAS 2019 i kanadyjskie CCS/CPCA 2022 oraz wytyczne EAS 2023 dotyczące leczenia HoFH.

Zgodnie z wytycznymi leczenie zaburzeń lipidowych powinno opierać się na zmianie stylu życia, od 8 roku życia można rozpocząć stosowanie statyn, w przypadku dzieci HoFH z LDL-C >500 mg/dl nawet przed 8 rokiem życia. Wytyczne wymieniają także stosowanie ezetymibu. Wskazano na możliwość rozważenia zastosowania inhibitora PCSK9, choć zasady stosowania go w populacji pediatrycznej nie są jasno określone, przy czym, należy pamiętać, że rejestracja ewolokumabu u dzieci z HeFH nastąpiła w 2021 roku.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021 (Polska)	<p><u>Wytyczne diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych</u></p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Farmakoterapię należy rozpocząć po 6 miesiącach zmiany stylu życia (IA), jeśli poziom LDL-C nie spadł poniżej 130 mg/dl (3,4 mmol/l); u dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku wczesnej choroby wieńcowej leczenie powinno docelowo obniżyć poziom LDL-C do maksymalnie 100 mg/dl (2,6 mmol/l).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie statynami można wprowadzać już w wieku >8 r.ż. (IIb, C), a u dzieci z postacią homozygotyczną <8 roku życia przy stężeniach LDL-C >500 mg/dl [12,9 mmol/l]) • Leczenie rozpoczyna się od małych, stopniowo zwiększanych dawek statyn. • Leczenie ezetymibem powinno rozpocząć się pod nadzorem lekarza w poradni specjalistycznej. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego leku u osób < 17. roku życia, chociaż nie ma też danych na jakiegokolwiek ryzyko związane z przyjmowaniem leku. Brak też precyzyjnych zaleceń dotyczących dawkowania – w wytycznych per analogiam przyjmuje się dawkę dla populacji dla dorosłych. • Inhibitory PCSK9 (w tym ewolokumab) wykazują dużą skuteczność i bezpieczeństwo w terapii, jednak do tej pory zasady stosowania ich u dzieci w FH nie zostało jasno określone. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: klasa zaleceń: I - Istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/ procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna. Jest zalecane/jest wskazane; II - Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody leczenia/procedury; IIa - Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody leczenia/ procedury. Należy rozważyć; IIb - Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody leczenia/ procedury. Można rozważyć; III - Istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/ procedura jest nieprzydatna/nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa. Nie zaleca się;</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności danych: Poziom A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz. Poziom B - Dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez</i></p>

	<p>randomizacji. Poziom C - Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań; badań retrospektywnych i rejestrów.</p>
<p>ESC/ EAS 2019 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych.</u> <u>Dzieci i młodzież</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wczesne leczenie może zmniejszyć obciążenie wynikające z dużego stężenia LDL-C, poprawić funkcję śródbłonna, istotnie spowolnić rozwój zmian miażdżycowych i poprawić rokowanie dotyczące choroby wieńcowej. Pierwszym etapem terapii jest edukacja dotycząca właściwego stylu życia, w wieku 8-10 lat rozpoczyna się leczenie statynami, aby po przekroczeniu 10 lat stężenie LDL-C nie przekraczało 135 mg/dl (3,5 mmol/l) (IIaC). U młodszych dzieci należy dążyć do zmniejszenia stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: klasa zaleceń: I - Istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/ procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna. Jest zalecane/jest wskazane; II - Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody leczenia/procedury; IIa - Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody leczenia/ procedury. Należy rozważyć; IIb - Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody leczenia/ procedury. Można rozważyć; III - Istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/ procedura jest nieprzydatna/nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa. Nie zaleca się;</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności danych: Poziom A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz. Poziom B - Dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji. Poziom C - Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań; badań retrospektywnych i rejestrów.</i></p>
<p>EAS 2023 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne EAS dla diagnostyki i leczenia pacjentów z HoFH</u> <u>Dzieci:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Inicjowanie zmian stylu życia, zastosowanie statyn i ezetymibu od momentu diagnozy, Jeśli LDL-C > 8 mmol/L (300 mg/dl), należy rozważyć aferezę lipoprotein, Jeśli stężenie LDL-C > 3 mmol/l (115 mg/dl), należy rozważyć zastosowanie nowych terapii, ewolokumab lub alirokumab w dawkach zatwierdzonych dla HoFH, Jeśli afereza lipoprotein lub nowe terapie nie są dostępne, należy rozważyć transplantację wątroby. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: brak danych</i></p>
<p>CCS/CPCA 2022 (Kanada)</p>	<p><u>Leczenie zaburzeń lipidowych u dzieci u młodzieży:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie statynami najlepiej rozpocząć w wieku 8-12 lat, jeśli poziom LDL-C pozostaje zbyt wysoki mimo modyfikacji stylu życia, pamiętając, że wczesne wprowadzenie leczenia redukuje ryzyko rozwoju miażdżycy w późniejszych latach życia. Przy LDL-C utrzymującym się na poziomie 130-160 mg/dl (3,4-4,1 mmol/l) i dwóch silnych czynnikach ryzyka (lub już obecnej chorobie naczyniowo-sercowej) należy wdrażać statyny; przy jednym czynniku ryzyka z wdrażaniem farmakoterapii można wstrzymać się do poziomu LDL-C 4,1-4,9 mmol/l, przy poziomie 4,9 mmol/l i wyższym należy wprowadzić statyny bez względu na inne czynniki. Pojawiające się dane z badań klinicznych mogą wkrótce dostarczyć dowodów na poparcie stosowania nowych leków obniżających stężenie lipidów u dzieci, w tym leków biologicznych, które są ukierunkowane na PCSK9. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: brak danych</i></p>

CCS - Kanadyjskie Towarzystwo ds. Chorób Sercowo-Naczyniowych (ang. Canadian Cardiovascular Society); CPCA - Kanadyjskie Stowarzyszenie Kardiologii Dziecięcej (ang. Canadian Pediatric Cardiology Association); EAS - Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (ang. European Atherosclerosis Society); ESC - Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. European Society of Cardiology); FH - hipercholesterolemia rodzinna (ang. Familial hypercholesterolemia); KLRwP - Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce; LDL-C - cholesterol o małej gęstości (ang. low-density lipoprotein cholesterol); PCSK9 - konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. proprotein convertase subtilisin kexin 9); PTD - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; PTDL - Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej; PTK - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; PTL - Polskie Towarzystwo Lipidologiczne; PTNT - Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 9 ekspertów. Otrzymano dwie odpowiedzi, jednak bez wymaganych DPB.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Aktualnie u dzieci z HoFH i HeFH refundowane są wyłącznie statyny i ezetynib. Dorośli, po spełnieniu kryteriów włączenia, mogą rozpocząć leczenie w ramach programu B.101. Dorośli pacjenci z HeFH mogą otrzymać produkty Praluent (alirokumab), Repatha (ewolokumab) lub Legvio (inklisiran). Dorośli pacjenci z HoFH mogą otrzymać lomitapid.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane u dorosłych w ramach programu B.101

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	Refundacja	CZN	UCZ	CHB	Limit
1181.0, Alirocumab								
Alirocumabum	Praluent, 150 mg	2 wstrzykiwacze	05909991236618	2022-11-01	1 646,40	1 778,11	1 884,79	1 884,79
	Praluent, 300 mg	1 wstrzykiwacz	05909991441166					
1198.0, Ewolokumab								
Evolocumabum	Repatha, 140 mg	2 wstrzykiwacze	05909991224370	2022-11-01	1 574,20	1 700,14	1 802,14	1 802,14
1261.0, Inkisiran								
Inclisiranum	Leqvio, 284 mg	1 amp.-strzyk. 1,5 ml	07613421047276	2022-11-01	9 999,00	10 798,92	11 446,86	11 446,86
1281.0, Lomitapid								
Lomitapidum	Lojuxta, 10 mg	28 kaps. twardych	05397203001220	2023-09-01	96 186,00	103 880,88	106 040,88	106 040,88
	Lojuxta, 20 mg	28 kaps. twardych	05397203001237					
	Lojuxta, 5 mg	28 kaps. twardych	05397203001213					

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane u dorosłych w ramach programu B.101

Substancja czynna	Wskazanie	Cena/mg 2022
Program B.101		
alirokumab	dorośli z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, dorośli z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego	3,93 zł
ewolokumab		4,23 zł
inklisiran		22,89 zł
lomitapid	dorośli pacjentom z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną	brak danych refundacja od września 2023 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
SoC	<p>Według wytycznych klinicznych, zarówno polskich, jak i międzynarodowych, leczenie dzieci i młodzieży z FH powinno rozpocząć się od zmiany stylu życia i nawyków żywieniowych. Następnie w przypadku nieosiągnięcia celu terapeutycznego właściwego dla danego małego pacjenta wdraża się farmakoterapię. W ramach niej lekiem pierwszego wyboru są statyny, a gdy ich działanie jest niewystarczające można wprowadzić dodatkowo ezetymib – jest to leczenie refundowane przez płatnika publicznego dla dzieci. Co istotne, w przypadku nieuzyskania docelowych wartości LDL-C, pomimo stosowania standardowego leczenia hipolipemizującego, nie jest dostępne w Polsce żadne inne refundowane przez płatnika publicznego leczenie dzieci i młodzieży z FH. Powoduje to, że pacjenci pediatryczni pozostają obecnie nieoptymalnie leczeni, co przekłada się na zwiększenie częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w wieku dorosłym.</p> <p>Ze względu na to, że ewolokumab, będący jedynym zarejestrowanym w Unii Europejskiej do leczenia niepełnoletnich pacjentów, w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu standardowego leczenia hipolipemizującego, nie jest obecnie refundowany w tej populacji, nie ma aktualnie na rynku Polskim żadnego preparatu zajmującego równoległe lub porównywalnie bliskie miejsce w terapii leczenia populacji pediatrycznej cierpiącej na hipercholesterolemię rodzinną. Chorzy Ci pozostają obecnie leczeni nieoptymalnie i nieskutecznie względem osiągnięcia celu terapeutycznego.</p> <p>Z braku odpowiednich ewolokumabu, mogących ewentualnie zastępować/ naśladować go w dalszym leczeniu dzieci z FH, za komparator zostało uznane zoptymalizowane standardowe leczenie hipolipemizujące dostępne w Polsce, co w praktyce oznacza statyny i/lub ezetymib.</p>	wybór prawidłowy

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dzieci i młodzież od 10 do 18 roku życia, chorzy na rodzinną hipercholesterolemię, spełniający kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (w przypadku nieodnalezienia badań im odpowiadających - populacja jak najbardziej zbliżona do wnioskowanej)	Niezgodna z kryteriami włączenia	-
Interwencja	Repatha (ewolokumab) jako leczenie dodane do terapii hipercholesterolemii z wykorzystaniem statyn i/lub ezetymibu (SoC); Dawkowanie 140 mg Q2W lub równoważne klinicznie	Inne niż wymienione	Dawkowanie dla leczenia HeFH
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Placebo + zoptymalizowane leczenie hipolipemizujące dostępne w Polsce, czyli SoC (brak leczenia dodatkowego u pacjentów otrzymujących statyny i/lub ezetymib) 	Niezgodny z założonym	-
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność</u>: obniżenie poziomu LDL-C, ilość pacjentów osiągających cele terapeutyczne, wpływ leku na lipidogram</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u>: zdarzenia niepożądane, zgony</p>	Niezgodne z założonymi	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania eksperymentalne randomizowane i nierandomizowane z grupą kontrolną; badania obserwacyjne; Badania opublikowane w formie pełnotekstowej., populacja badana >10 osób, opublikowane w j. polskim i j. angielskim 	Niezgodne z założonymi	-

Komentarz: W APD w schemacie PICO w zakresie wybranej interwencji dawkowanie słusznie określono jako zgodne z ChPL, natomiast w AKL jako „140 mg Q2W lub równoważne klinicznie”, czyli dawkowanie zostało zawężone do dawkowania dla HeFH. W przypadku leczenia HoFH jest ono zgodne przez pierwsze 12 tygodni, później dopuszczane jest zwiększanie częstotliwości stosowania leku Repatha.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w bazach MEDLINE, EMBASE oraz The Cochrane Library.

Jako datę wyszukiwania podano 10.10.2022 r. Ponadto, wnioskodawca korzystał także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (przez PubMed), z zastosowaniem strategii wyszukiwania wnioskodawcy. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 17 października 2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych Analitycy odnaleźli pełnotekstową publikację Gaudet 2022 dla badania HAUSER RCT dotyczącą wyników dla oceny funkcji poznawczych.

W ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych, w celu odnalezienia badań dla populacji z HoFH, wnioskodawca przeprowadził dodatkowe wyszukiwanie w ww. bazach oraz na stronie ClinicalTrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono 13.10.2023 roku.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach analizy badań pierwotnych do przeglądu wnioskodawcy włączono:

Populacja z HeFH:

- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa EVO w porównaniu z PLC: HAUSER RCT (Santos 2020, abstrakt konferencyjny Gaudet 2021) w populacji pediatrycznej z HeFH;
- 1 otwarte badanie długoterminowe (ang. open label extension): HAUSER OLE (Santos 2022), w którym dodatkowo włączono 13 nowych uczestników z HoFH, mających od 2 do 17 lat.

W ramach analizy badań wtórnych do przeglądu wnioskodawcy włączono:

- 1 przegląd systematyczny z metaanalizą Zhang 2022, w której uwzględniono populację z badania HAUSER RCT.

Populacja z HoFH:

- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa EVO w porównaniu z PLC: TESLA PART B;

Badanie TESLA jest jedynym badaniem RCT dotyczącym stosowania EVO u pacjentów z HoFH. Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku od 12 lat. Tylko 7 z 50 włączonych do badania osób miało poniżej 18 lat, tym samym stanowiło populację docelową.

- 1 jednoramienne badanie 3 fazy TAUSSIG (Raal 2017), w którym oceniano długoterminowego stosowania ewolokumabu. W badaniu uczestniczyło 14 pacjentów pediatrycznych z HoFH;
- 1 krótkoterminowe badanie fazy 4 (RAMAN).

Ze względu na brak grupy kontrolnej, krótki czas obserwacji oraz narodowość włączonych pacjentów (badanie przeprowadzono w Indiach) w AWA odstąpiono od przedstawiania wyników ww. badania. Wyniki dostępne w „Uzupełnieniu do wniosku (...)” str. 34.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
HAUSER RCT <u>Źródło finansowania:</u> Amgen	Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, badanie III fazy Liczba ośrodków: 47 ośrodków w 23 krajach Randomizacja: 2:1 (interwencja vs komparator) Randomizacja stratyfikowana ze względu na stężenie LDL-C podczas screeningu (<160 mg/dL [4,1 mmol/l] vs ≥160 mg/dL) i wiek wyjściowy pacjenta (<14 lat vs ≥14 lat) Zaślepienie: podwójne Typ hipotezy: superiority Interwencja: ewolokumab 420 mg QM SC + SoC Komparator: placebo SC + SoC Czas obserwacji: 24 tygodnie Liczba pacjentów ITT:	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • Wiek od 10 do 18 r.ż. • Zdiagnozowana hipercholesterolemia rodzinna w wariacie heterozygotycznym (HeFH); • Leczenie statyną o ustalonej dawce od co najmniej 4 tygodni; • Inne leki hipolipemizujące ustabilizowane od co najmniej 4 tygodni (fibraty od co najmniej 6 tygodni); • LDL-C ≥130 mg/dL (3,4 mmol/L); • TG ≤400 mg/dL (4,5 mmol/L); • Dostarczenie świadomej zgody na udział w badaniu Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Hipercholesterolemia rodzinna w wariacie homozygotycznym (HoFH); • Poddanie się zabiegowi aferezy w okresie 12 tygodni poprzedzających screening; • Cukrzyca typu I, niedawno 	Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • Procentowa zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do 24 tygodnia); Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • Procentowa zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do 22/24 tygodnia); • Całkowita zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do 24 tygodnia); • Procentowa zmiana poziomu non-HDL-C (od początku badania do 24 tygodnia); • Procentowa zmiana poziomu ApoB (od początku badania do 24 tygodnia); • Procentowa zmiana stosunku całkowitego cholesterolu do cholesterolu HDL (od początku badania do 24 tygodnia); • Procentowa zmiana stosunku ApoB do ApoA1 (od początku

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>EVO: 104 PLC: 53</p>	<p>zdiagnozowana cukrzyca typu II, cukrzyca typu II z wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA1c >8.5%), nietolerancja glukozy;</p> <ul style="list-style-type: none"> Poziom tyreotropiny (TSH) poniżej dolnej normy lub powyżej 1,5x górnej normy, poziom T4 poza normą; Szacowany poziom filtracji kłębuszkowej poniżej 30 ml/min/1,73m²; Poziom ALT lub AST dwukrotnie przekraczający górną normę; trzykrotnie przekroczone górna norma poziomu kinazy kreatyninowej (CK); Aktywne infekcje lub poważne dysfunkcje w organizmie; Brak współpracy ze strony pacjenta; Wcześniejsze przyjmowanie inhibitorów PCSK9; Leczenie mipomersenem lub lomitapidem na pięć miesięcy przed screeningu albo CETP inhibitor na rok przed przystąpieniem do screeningu; Kobiety w ciąży, karmiące oraz te, które nie stosują skutecznej antykoncepcji; Nadwrażliwość na jakikolwiek składnik leku 	<p>badania do 24 tygodnia);</p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane; Parametry laboratoryjne (hormony, witaminy rozpuszczalne w tłuszczach); Obecność przeciwciał wiążących lub neutralizujących ewolokumab; Kinetyka ewolokumabu
<p>TESLA <u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<p>Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, badanie III fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 17 ośrodków w 10 krajach</p> <p>Randomizacja: 2:1 (interwencja vs komparator) Randomizacja stratyfikowana ze względu na stężenie LDL-C podczas screeningu (<11 mmol/l vs ≥11 mmol/l)</p> <p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Typ hipotezy: superiority</p> <p>Interwencja: ewolokumab 420 mg QM SC + SoC</p> <p>Komparator: placebo SC + SoC</p> <p>Czas obserwacji: 12 tygodni</p> <p>Liczba pacjentów ITT: EVO: 33 PLC: 16</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Diagnoza HoFH, Wiek pomiędzy 12 a 80 lat, Stabilna dieta niskotłuszczowa, Ustabilizowana (od co najmniej 4 tygodni) terapia hipolipemizująca, LDL-C na poziomie co najmniej 130 mg/dl (3,4 mmol/l), Trójglicerydy na czczo nie więcej niż 400 mg/dl (4,5 mmol/l), Pacjenci pediatryczni muszą ważyć powyżej 40 kg <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Konieczność poddawania się aferezie Poważna niewydolność serca, Przebyty zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, przeszłona interwencja wieńcowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe lub udar w ciągu ostatnich 3 miesięcy, Planowana operacja kardiochirurgiczna lub rewaskularyzacja, Niekontrolowana arytmia serca, Niekontrolowane nadciśnienie 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Procentowa zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do 12 tygodnia); <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Procentowa zmiana poziomu LDL-C (średnia zmiana między tyg. 6-12); Procentowa zmiana poziomu ApoB (od początku badania do 12 tygodnia); Procentowa zmiana poziomu ApoB (średnia zmiana między tyg. 6-12); Procentowa zmiana poziomu Lp(a) (od początku badania do 12 tygodnia); Procentowa zmiana poziomu Lp(a) (średnia zmiana między tyg. 6-12)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej badania HAUSER RCT oraz TESLA PART B zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane.

Poniżej przedstawiono szczegóły oceny ryzyka błędu systematycznego wykonanej przez wnioskodawcę.

Tabela 14. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu HAUSER RCT według narzędzia Cochrane

Punkt końcowy	Błąd selekcji (ang. selection bias)	Błąd przeprowadzenia badania (ang. performance bias)	Błąd detekcji (ang. detection bias)	Błąd związany z utratą pacjentów z badania (ang. attrition bias)	Błąd raportowania (ang. reporting bias)	Inne źródła błędu
HAUSER RCT	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
TESLA PART B	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

- W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań klinicznych, w których graniczny poziom LDL-C wynosiłby – tak jak w proponowanym programie lekowym – 100 mg/dL. Włączone badania HAUSER RCT i HAUSER OLE mają kwalifikujący poziom LDL-C wynoszący 130 mg/dL. Jest to spowodowane tym, że badania te były przeprowadzone w momencie kiedy wartość LDL-C < 130 mg/dl była uznawana powszechnie jako cel terapeutyczny dla populacji pediatrycznej. Niemniej jednak, obecnie – analogicznie jak to miało miejsce w populacji pacjentów dorosłych, towarzystwa naukowe obniżają rekomendowany docelowy poziom LDL-C. Dzieje się tak dlatego, że pojawiają się przesłanki świadczące o korzyściach wynikających z dalszego obniżenia LDL-C przy zachowaniu bezpieczeństwa niższych poziomów tej frakcji cholesterolu również w populacji pediatrycznej. Dowodem na to jest zróżnicowanie w najnowszych polskich wytycznych celu terapeutycznego dla dzieci i młodzieży z FH w zależności od istnienia dodatkowych czynników ryzyka (tj. cukrzyca, czy obciążenie chorobą najbliższych krewnych), dla których wytyczne jako cel wskazują wartość LDL-C >100 mg/dl, podczas gdy w poprzednich wytycznych cel ten był jednakowy dla całej populacji pediatrycznej i wynosił 130 mg/dl.
- Włączone badania kliniczne HAUSER RCT i HAUSER OLE badają skutki kliniczne interwencji podawanej w dawce 420 mg QM, natomiast wnioskowany Program Lekowy opiera się na dawkowaniu 140 mg Q2W. Charakterystyka Produktu Leczniczego podaje jednak, że obydwie te dawki są równoważne klinicznie, co oznacza, że można przełożyć uzyskane w tych badaniach wyniki na dawkę założoną w programie.
- W badaniach nie oceniano tzw. klinicznych punktów końcowych (punktem końcowym była redukcja poziomu LDL-C). Należy jednak podkreślić, że obniżenie stężenia LDL z użyciem statyn i innych leków hipolipemizujących ma udowodniony wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji, rewaskularyzacji wieńcowej lub udaru. Według danych pochodzących z metaanalizy 26 badań randomizowanych (90 056 chorych) obniżeniu LDL-C o każde 1,0 mmol/l (~40 mg/dl) odpowiada 22-procentowa redukcja śmiertelności i chorobowości z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Stąd, LDL jako zastępczy punkt końcowy jest właściwym i powszechnie akceptowanym i stosowanym surogatem ryzyka wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego i nie może być interpretowany jako parametr laboratoryjny bez istotnego znaczenia klinicznego.
- Co istotne, związek pomiędzy LDL-C a redukcją ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazano dla ewolokumabu w badaniu FOURIER (N=27 564; mediana okresu obserwacji: 2,2 lata) stosowanie ewolokumabu w połączeniu ze standardowym leczeniem hipolipemizującym wiązało się z redukcją zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym głównych złożonych punktów końcowych (pierwszorzędowy: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa oraz drugorzędowy: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar).

- Brak oceny incydentów sercowo-naczyniowych we wnioskowanej populacji. Wynika on z faktu, że zdarzenia te nie występują jeszcze u tak młodych pacjentów - ich pojawienie przypada zwykle na trzecią dekadę życia - stąd niemożność ich oceny w populacji niepełnoletnich.
- Badanie HAUSER OLE z natury wiąże się z pewnymi ograniczeniami, co do pewności uzyskanych wyników, gdyż jako badanie otwarte nie zapewnia zaślepienia wśród osób badających uczestników, wykonujących pomiary i dokonujących obliczeń w ramach prowadzonej analizy.
- Wyniki badania HAUSER OLE nie dostarczyły dowodów klinicznych względem placebo. Należy jednak mieć na uwadze, że zaplanowanie długookresowego badania z placebo wobec udowodnienia w fazie badania RCT wyższości EVO dodanego do SoC nad SoC+PLC, a więc dostępności skutecznych metod leczenia FH byłoby wysoce nieetyczne.
- Badanie HAUSER RCT charakteryzowało się stosunkowo krótkim okresem obserwacji (24 tygodnie), co utrudnia długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Należy jednak mieć na uwadze, że większość chorych (99%) wzięła udział w otwartej fazie rozszerzonej (HAUSER OLE), która dostarczyła wyników w długim okresie obserwacji (dodatkowe 80 tygodni).
- W żadnym z odnalezionych badań klinicznych przeprowadzonych we wnioskowanej populacji nie oceniano jakości życia pacjentów. Jednak brak oceny tego parametru jest spowodowany tym, że hipercholesterolemia rodzinna u młodocianych pacjentów nie prezentuje żadnych (a tym bardziej zauważalnie obciążających) objawów klinicznych i ewentualne wdrożenie leczenia za pomocą inhibitora PCSK9 nie wnosi mierzalnych zmian w życiu oraz funkcjonowaniu małego pacjenta i jego opiekunów. Negatywny wpływ FH na jakość życia pacjentów uwidoczni się dopiero w późniejszym okresie ich życia, kiedy pojawią kliniczne manifestacje rozwiniętej miażdżycy w postaci zdarzeń sercowo-naczyniowych czy widocznych objawów FH.

Dodatkowe uwagi analityków Agencji

Do badania TESLA, jedynego badania RCT oceniającego skuteczność EVO w subpopulacji pediatrycznej z HoFH, włączano pacjentów od 12 roku życia. ChPL Repatha oraz projekt programu lekowego umożliwiają stosowanie leku od 10 roku życia. Lek Repatha w oparciu o badanie TESLA otrzymał rejestrację w leczeniu pacjentów z HoFH, a wiek pacjentów pediatrycznych prawdopodobnie został zrównany zgodnie z zarejestrowanym wiekiem pacjentów z HeFH, czyli 10 rokiem życia. Nie mniej jednak brak jest dowodów o skuteczności klinicznej leku Repatha u pacjentów między 10 a 12 rokiem życia z HoFH.

W badaniu HAUSER OLE 21,5% pacjentów było w wieku z przedziału 2–11 lat. Nie ma szczegółowych informacji ilu z nich było poniżej 10 roku życia, ale prawdopodobnie część pacjentów było młodszych, niż przewidują kryteria włączenia do badania oraz do programu lekowego. Dodatkowo 8 z 163, czyli 5% było w wieku od 18 do 64 lat, czyli starszych, niż przewidują kryteria włączenia.

Jednoramienne badanie RAMAN uwzględniło wyłącznie pacjentów z Indii.

Jak zauważył wnioskodawca, do programu lekowego można zakwalifikować pacjentów z LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l), natomiast badania RCT HAUSER RCT oraz TESLA, zgodnie z kryteriami włączenia uwzględniają pacjentów z LDL-C \geq 130 mg/dL (3,4 mmol/L).

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- Nie zidentyfikowano danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu w warunkach rutynowej praktyki klinicznej (RWE), na co wpływ może mieć stosunkowo krótka obecność produktu w puli leków zaakceptowanych przez EMA i FDA, do stosowania w populacji pacjentów małoletnich. Niemniej jednak dostępne badanie HAUSER OLE dostarcza długookresowych wyników potwierdzających skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa długotrwałego stosowania ewolokumabu.
- Ze względu na rzadkość choroby (tj. HoFH), dostępne są badania, które uwzględniają łącznie populację dzieci oraz dorosłych i dla takiej populacji przedstawiają wyniki, w szczególności pierwszorzędowe, dotyczące bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu.
- Odnaleziono tylko 1 badanie z grupą kontrolną, dla którego wyniki w populacji dzieci i młodzieży przedstawiono tylko dla 1 punktu końcowego (pierwszorzędowego).

Komentarz analityków Agencji

Wyniki dotyczące oceny funkcji poznawczych dla badania HAUSER RCT przedstawiono na podstawie abstraktu konferencyjnego Gaudet 2021. W wyszukiwaniu weryfikacyjnym odnaleziono pełnotekstową publikację Gaudet

2022. Wyniki obu publikacji były spójne, niemniej publikacja pełnotekstowa została opublikowana po dacie złożenia wniosku.

Dla części rekomendacji refundacyjnych (tabela 13. APD) błędnie przypisano odnośniki odsyłające do bibliografii, m.in. dla rekomendacji BAG odnośnik nr 88 odsyła do dokumentu źródłowego Zorginstituut Nederland, belgijskie FAMHP odsyła do dokumentu NHS, NCPE do dokumentu NICE, SMC do dokumentu CADTH itp.

W ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych:

Wnioskodawca przedstawił analizę skuteczności dla populacji z HoFH. Nie przedstawiono uzupełnień w zakresie wytycznych klinicznych oraz rekomendacji refundacyjnych, tym samym wnioskodawca nie opisał najnowszych wytycznych EAS 2023 dotyczących leczenia HoFH oraz rekomendacji refundacyjnych HAS 2015 i AWMSG 2016, dotyczących stosowania EVO w populacji ≥ 12 lat z HoFH.

Wynik dotyczący obniżenia poziomu LDL-C w badaniu HAUSER OLE w subpopulacji pacjentów pediatrycznych z HoFH przedstawiono w tabeli jako medianę redukcji, natomiast w tekście błędnie jako średnią redukcję (s. 37 uzupełnień).

Link w spisie bibliograficznym dotyczący wyników badania HAUSER OLE w Clinicaltrials.gov odsyła do wyników badania RAMEN (odnośnik nr 13).

Wynik procentowej zmiany LDL-C dla badania TESLA w tabeli 27. został błędnie przedstawiony jako wartość dodatnia („26,0”, zamiast „-26,0”).

Wyniki dla analizy bezpieczeństwa, w ramach uzupełnień, przedstawiano, gdy stanowiły pierwszorzędowe punkty końcowe. Nie przedstawiono wyjaśnienia dlaczego przyjęto takie ograniczenie. W konsekwencji nie przytoczono wyników bezpieczeństwa dla badania RCT TESLA.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności – populacja z HeFH

Badanie HAUSER RCT

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej stosowania ewolokumabu w podaniu podskórnym (dawka 420 mg QM) względem placebo jako dodatku do podstawowego leczenia hipolipemizującego (statyny ± ezetymib) u pacjentów pediatrycznych (≥10; <18 lat) z heterozygotyczną postacią FH.

Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Charakterystyka populacji

Średni wiek pacjentów włączonych do badania wyniósł 13,7 lat. Płeć żeńska stanowiła 59% w grupie badanej i 51% w grupie kontrolnej. Większość pacjentów stanowiły osoby rasy kaukaskiej, kolejno 86 % i 83%.

Skuteczność kliniczna

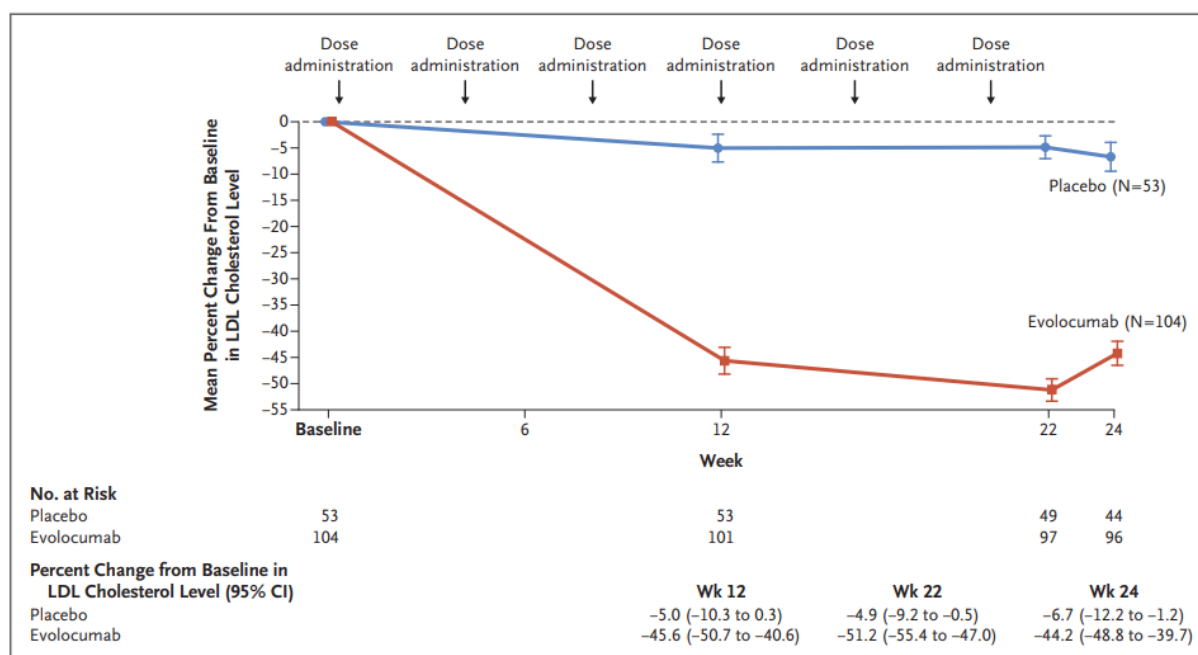
Pierwszorzędowy punkt końcowy - procentowa zmiana poziomu LDL-C

Zgodnie z wynikami badania, po 24 tygodniach obserwacji średnia zmiana poziomu LDL-C w grupie EVO wyniosła -44,5%, natomiast w grupie PLC -6,2%. Stosowanie EVO wiąże się z redukcją poziomu LDL-C większą o ponad 38% w porównaniu z pacjentami z grupy komparatora. Różnica między grupami była istotna statystycznie (p<0,001).

Tabela 15. Procentowa zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do 24 tygodnia)

Parametr	EVO + SoC, N=104 % (95% CI)	PLC + SoC, N=53 % (95% CI)	Różnica % (95% CI)	Wartość p
Procentowa zmiana poziomu LDL-C	-44,5 (-48,8;-40,3)	-6,2 (-12,3;-0,2)	-38,3 (-45,5;-31,1)	p<0,001

EVO – ewolokumab; LDL-C - Cholesterol o małej gęstości (ang. Low-Density Lipoprotein Cholesterol); SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. Standard of Care).



Rysunek 1. Średnia procentowa zmiana poziomu LDL-C, od początku badania do 24 tygodnia (HAUSER RCT)

Drugorzędowe punkty końcowe

W drugorzędowych punktach końcowych ewolokumab wykazał istotną statystycznie wyższość nad placebo, dodanych do SoC. Pacjenci z grupy interwencji doświadczali korzystnej zmiany poziomów wszystkich rozpatrywanych frakcji lipidowych.

Średnia bezwzględna zmiana poziomu LDL od wartości początkowej do 24. tygodnia wynosiła -77,5 mg/dl w grupie ewolokumabu i -9,0 mg/dl w grupie placebo, z różnicą -68,6 mg/dl (95% CI, -83,1 do -54,0).

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla drugorzędowych punktów końcowych

Punkt końcowy	EVO + SoC N=104 mg/dL (95% CI)	PLC + SoC N=53 mg/dL (95% CI)	Różnica (95% CI)	Wartość p
Średnia całkowita zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do 24 tygodnia)	-77,5 (-86,1;-68,9)	-9,0 (-21,1;3,2)	-68,6 (-83,1;-54,0)	p<0,001

Procentowa zmiana poziomu LDL-C od początku badania do średniej z 22 i 24 tygodnia wynosiła -48,0% w grupie ewolokumabu i -5,9% w grupie w grupie placebo, z różnicą -42,1 punktów procentowych.

Istotne korzyści stosowania EVO uzyskano także dla procentowej zmiany poziomu non-HDL-C, zmiany poziomu ApoB, procentowej zmiany stosunku TC do HDL-C, procentowa zmiana stosunku ApoB do ApoA1. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla drugorzędowych punktów końcowych

Punkt końcowy	EVO + SoC N=104 % (95% CI)	PLC + SoC N=53 % (95% CI)	Różnica (95% CI)	Wartość p
Procentowa zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do średniej z 22 i 24 tygodnia) [%]	-48,0 (-51,7;-44,2)	-5,9 (-11,1;-0,6)	-42,1 (-48,3;-35,8)	p<0,001
Procentowa zmiana poziomu non-HDL-C (od początku badania do 24 tygodnia)	-41,2 (-45,2;-37,2)	-6,1 (-11,8;-0,5)	-35,0 (-41,8;-28,3)	p<0,001
Procentowa zmiana poziomu ApoB (od początku badania do 24 tygodnia)	-34,9 (-38,6;-31,1)	-2,4 (-7,7;3,0)	-32,5 (-38,8;-26,1)	p<0,001
Procentowa zmiana stosunku TC do HDL-C (od początku badania do 24 tygodnia)	-35,0 (-36,8;-31,4)	-4,7 (-9,8;0,5)	-30,3 (-36,4;-24,2)	p<0,001
Procentowa zmiana stosunku ApoB do ApoA1 (od początku badania do 24 tygodnia)	-37,0 (-40,9;-33,2)	-0,6 (-6,2;4,9)	-36,4 (-43,0;-29,8)	-

Zmniejszenie stężenia poziomu LDL-C o ponad 50% w 22 tygodniu obserwacji osiągnięto u 60 pacjentów (62%) w grupie EVO oraz u żadnego w grupie PLC. Poziom LDL-C poniżej 130 mg/dl w 22. tygodniu uzyskano u 77 na 97 pacjentów (79%) w grupie otrzymującej ewolokumab i 7 z 49 pacjentów (14%) w grupie placebo, natomiast Poziom LDL-C poniżej 100 mg/dl w 22. tygodniu uzyskano u 63 na 97 pacjentów (65%) w grupie otrzymującej ewolokumab i u żadnego w grupie placebo.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla drugorzędowych punktów końcowych (po 22 tygodniach)

Punkt końcowy	EVO + SoC, N=97 n (%)	PLC + SoC, N=49 n (%)
>50% redukcja poziomu LDL-C	60 (61,9)	0 (0)
LDL-C <100 mg/dL	63 (65,0)	0 (0)
LDL-C <130 mg/dL	77 (79,4)	7 (14,3)

Dodatkowe punkty końcowe

- rozwój płciowy

Zgodnie z wynikami badania HAUSER RCT rozwój płciowy pacjentów nie różnił się istotnie w grupie uczestników z grupy interwencji i placebo. Liczba dzieci, które weszły w trakcie badania na wyższy stopień rozwoju była zbliżona w obydwu ramionach badania. Stosowanie ewolokumabu nie ma wpływu na przyspieszenie (lub opóźnienie) rozwoju płciowego (szczegółowe wyniki str. 40 AKL).

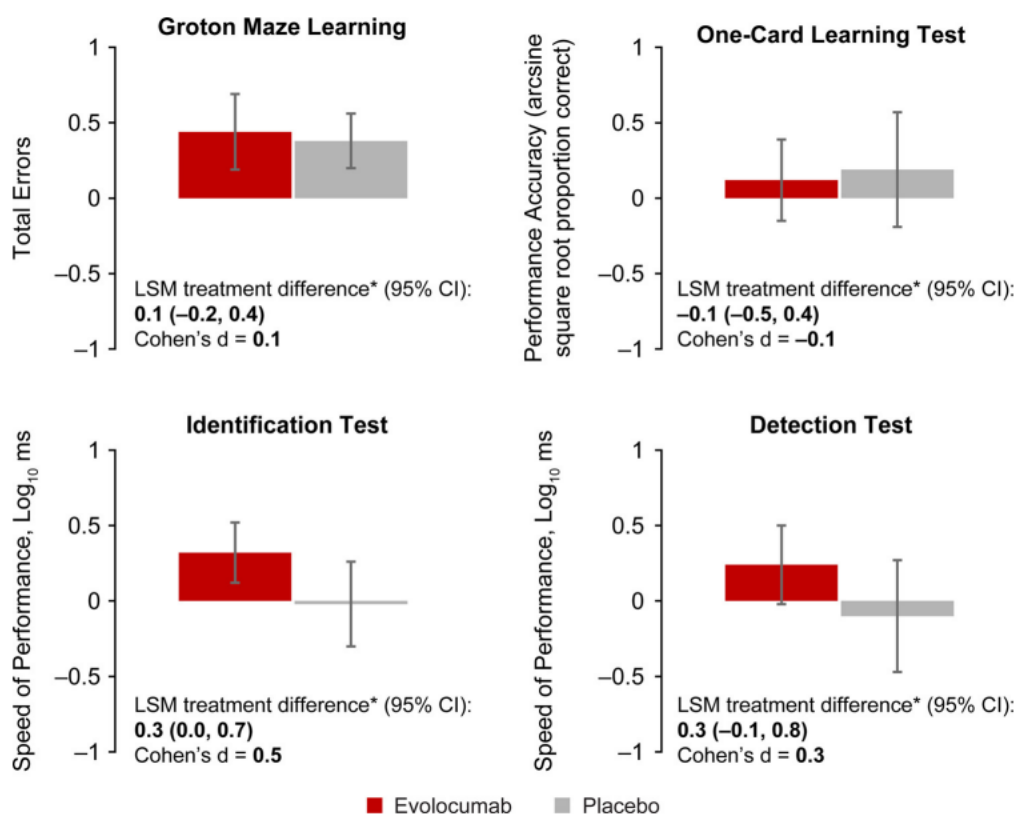
- parametry antropometryczne

Nie odnotowano także istotnych różnic w parametrach antropometrycznych pomiędzy pacjentami z ramienia ewolokumab + SoC względem grupy placebo + SoC. Wzrost, waga oraz indeks masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI) zmieniały się u wszystkich uczestników na porównywalnym poziomie (szczegółowe wyniki str. 41 AKL).

- ocena funkcji poznawczych

W dodatkowej publikacji Gaudet 2022 przedstawiono wyniki dla oceny funkcji poznawczych. W analizie uwzględniono zmiany w zakresie funkcji psychomotorycznych, testu uwagi, zapamiętywania wzrokowego i funkcji wykonawczych po 24 – tygodniowym okresie leczenia EVO. Zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w standaryzowanych pod względem wieku wynikach testów poznawczych były podobne dla obu ramion.

Różnica w wynikach dla grupy EVO i PLC wyniosła: 0,1 (95% CI: -0,2 do 0,4) w zakresie funkcji wykonawczych (Groton Maze Learning Test), -0,1 (95% CI: -0,5 do 0,4) w zakresie zapamiętywania wzrokowego (One-Card Learning Test), 0,3 (95% CI: 0,0 do 0,7) w zakresie testu uwagi (Identification Test) oraz różnica 0,3 (95% CI: -0,1 do 0,8) w zakresie funkcji psychomotorycznej (Detection Test). Różnice między grupami były nieistotne statystycznie.



Rysunek 2. Zmiana wyników testów funkcji poznawczych standaryzowanych pod względem wieku od wartości wyjściowych do 24. tygodnia. Wyższe wyniki wskazują na lepsze wyniki. Pozytywna zmiana LSM i d Cohena wskazuje na korzystniejszy wynik w przypadku ewolokumabu w porównaniu z placebo.

U dzieci i młodzieży z FH 24-tygodniowe leczenie ewolokumabem nie miało negatywnego wpływu na zmiany w ocenie funkcji poznawczych.

Badanie HAUSER RCT OLE

Jednoramiennie, otwarte badanie kliniczne fazy 3b HAUSER OLE, w którym uczestniczyło 163 pacjentów, spośród których 150 z HeFH ukończyło wcześniej badanie HAUSER RCT, natomiast 13 dodatkowo włączonych pacjentów miało diagnozę HoFH. W badaniu oceniano długoterminową (80 tygodni) skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu. Każdy uczestnik badania, przez cały okres jego trwania, oprócz ewolokumabu stosował podstawowe leczenie FH, oparte na dobranych odpowiednio wcześniej statynach i w razie konieczności, ezetymibie.

Zgodnie z wynikami badania HAUSER OLE uzyskano

- średni spadek poziomu LDL-C o ponad 35% od wartości początkowej. Zmniejszenie stężenia LDL-C o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowych osiągnęło 44 (34%) ze 128 pacjentów (13 z 40 w grupie placebo - ewolokumab i 31 z 88 w grupie ewolokumab - ewolokumab). Docelowe stężenie LDL-C poniżej 3,4 mmol/l (130 mg/dl), pod koniec badania w 80. tygodniu, uzyskało 80 (63%) ze 128 pacjentów (27 z 40 w grupie placebo - ewolokumab i 53 z 88 w grupie otrzymującej ewolokumab - ewolokumab);
- dodatkowo uzyskano spadek poziomu frakcji non-HDL-C średnio o 32,1% od wartości początkowej oraz obniżenie poziomu ApoB średnio o 25,1%. Natomiast frakcja HDL-C stopniowo zwiększała swój udział w surowicy pacjentów, osiągając ostatecznie wzrost średnio o 7,4% w stosunku do swoich wartości wyjściowych. Redukcje o średnio 30,3% odnotowano także dla zmiany stosunku ApoB do ApoA1.

Podsumowując, wyniki badania HAUSER OLE, będącej przedłużoną fazą badania HAUSER RCT potwierdziły skuteczność ewolokumabu w zakresie poprawy parametrów lipidowych po 80 tygodniach stosowania w populacji u pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną postacią FH.

4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności – populacja z HoFH

Badanie RCT TESLA

Do badania włączono pacjentów z HoFH, w wieku od 12 do 80 lat. Tylko 7 z 49 pacjentów miało poniżej 18 lat. Dla populacji pediatrycznej badanie TESLA dostarcza danych jedynie w zakresie procentowej redukcji frakcji LDL-C w 12 tygodniu badania.

Poziom LDL-C u pacjentów otrzymujących ewolokumab został w 12 tygodniu zredukowany średnio o 26% w stosunku do wartości wyjściowych na początku badania.

Tabela 19. Procentowa zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do 12 tygodnia)

Parametr	N	Ewolokumab+SoC % (95% CI)
Średnia zmiana poziomu LDL-C (od początku badania do 12 tygodnia)	7	-26,0 (-49,9; -2,2)

LDL-C - cholesterol o małej gęstości (ang. Low-Density Lipoprotein Cholesterol); N - liczba pacjentów; SoC - standardowa praktyka kliniczna (ang. Standard of Care).

Jest to jedyny wynik z tej publikacji, który dotyczy analizowanej populacji. Średnia redukcja poziomu LDL-C w populacji pediatrycznej była zbliżona do wyniku dla całej populacji z badania TESLA part B, która wyniosła -23,1% (95%CI -30,8; -15,4).

Badanie TAUSSING

Otwarte, jednoramiennie, wieloośrodkowe badanie kliniczne 2/3 fazy, oceniające bezpieczeństwo i skuteczność długoterminowego stosowania ewolokumabu, do którego zakwalifikowano łącznie 300 uczestników z FH (106 pacjentów z HoFH i 194 z HeFH), w tym zaledwie 14 pacjentów pediatrycznych z HoFH.

Zgodnie z wynikami ewolokumab wykazał zdolność obniżania poziomu LDL-C u pacjentów pediatrycznych. Średni spadek poziomu LDL-C u niepełnoletnich pacjentów otrzymujących lek wyniósł prawie 11% w 12 tygodniu i 23% w 48 tygodniu (w stosunku do wartości wyjściowych).

Tabela 20. Zmiany poziomu LDL-C w zależności od statusu genetycznego pacjentów, rozpatrywane w 12 i 48 tygodniu badania

Poziom LDL-C	Populacja pediatryczna z HoFH Średnia zmiana [%] (SE)	
	Tydzień 12	Tydzień 48
Wszyscy pacjenci	n=14 -10,6 (6,9)	n=10 -23,0 (8,1)
Homozygoty LDL-R defektywne	n=7 -24,4 (7,2)	n=7 -23,5 (8,7)
Homozygoty LDL-R niesklasyfikowane	n=5 -5,0 (13,8)	n=2 -1,4 (9,1)
Homozygoty LDL-R negatywne	n=2 -1,1 (1,9)	n=1* -62,7

* pacjent został poddany aferezie w 27 tygodniu
SE - błąd standardowy (ang. Standard Error)

Badanie HAUSER OLE

W badaniu HAUSER OLE w subpopulacji pacjentów pediatrycznych z HoFH ewolokumab spowodował obniżenie poziomu LDL-C, mediana redukcji wyniosła 14% (37 mg/dl) w czasie trwania badania (80 tyg.).

4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa - HeFH

Badanie HAUSER RCT

Zdarzenia niepożądane występowały u 62% pacjentów otrzymujących interwencję oraz 64% pacjentów otrzymujących placebo. W grupie leczonej ewolokumabem odnotowano jeden przypadek zdarzenia niepożądanego, które doprowadziło do przerwania leczenia (była to artropatia) i jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego (kamica żółciowa, nie wynikająca z udziału w badaniu klinicznym). W badaniu nie odnotowano żadnych zgonów.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla zdarzeń niepożądanych ogółem

Zdarzenie		EVO + SoC, N=104 n (%)	PLC + SoC, N=53 n (%)
AEs	Ogółem	64 (62)	34 (64)
	≥ 2 stopnia	46 (44)	22 (42)
	≥ 3 stopnia	4 (4)	0
	≥ 4 stopnia	0	0
SAEs		1 (1) ^a	0
AE prowadzący do przerwania leczenia	Ciężki	0	0
	Inny niż ciężki (ang. non-serious)	1 (1) ^b	0

^a kamica żółciowa, nie wynikająca z procesu leczenia ewolokumabem;

^b artropatia;

Odsetek poszczególnych zdarzeń niepożądanych był zbliżony w obu analizowanych grupach. Najczęściej występowało zapalenie nosogardzieli (odpowiednio 12% i 11% w grupie interwencji i komparatora). Ponadto, pacjenci raportowali m.in. ból głowy, gardła i niegroźne infekcje. U żadnego z uczestników nie zanotowano poważnych anomalii w wynikach laboratoryjnych krwi obwodowej.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie	EVO + SoC, N=104 n (%)	PLC + SoC, N=53 n (%)
Zapalenie nosogardzieli	12 (12)	6 (11)
Ból głowy	11 (11)	1 (2)
Ból jamy ustnej i gardła	7 (7)	0

Zdarzenie	EVO + SoC, N=104 n (%)	PLC + SoC, N=53 n (%)
Grypa	6 (6)	2 (4)
Infekcja górnych dróg oddechowych	6 (6)	1 (2)
Zapalenie żołądka i jelit	5 (5)	4 (8)
Gorączka	3 (3)	3 (6)
Zaparcia	3 (3)	0
Choroba grypopodobna	3 (3)	0
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	1 (1)	0

Badanie HAUSER OLE

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, po 80 tygodniowym okresie obserwacji, wystąpiły ogółem u 70% pacjentów (36 z 49 pacjentów w grupie placebo - ewolokumab oraz 69 z 101 z grupy ewolokumab - ewolokumab). Większość AEs miała charakter łagodny lub umiarkowany. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zapalenie nosogardzieli (15%), ból głowy (9%) i choroba grypopodobna (9%). Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u czterech (3%) ze 150 pacjentów.

Podczas całego badania długoterminowego nie odnotowano żadnej rezygnacji pacjenta z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano zgonów.

Podsumowując, długoterminowe stosowanie ewolokumabu cechował korzystny profil bezpieczeństwa.

4.2.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa - HoFH

Badanie RCT TESLA

W badaniu nie podano wyników dotyczących bezpieczeństwa dla populacji pediatrycznej. W populacji ogólnej zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 82 (77%) z 106 pacjentów. Nie wystąpiły żadne poważne kliniczne lub laboratoryjne zdarzenia niepożądane.

Badanie TAUSSING

W badaniu w populacji ogólnej zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 82 (77%) z 106 pacjentów. Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 18 (17%) pacjentów, w tym u żadnego pacjenta pediatrycznego

Badanie HAUSER OLE

W populacji pediatrycznej z HoFH zdarzenia niepożądane odnotowano u 7 z 12 pacjentów (58,3%). Poważne zdarzenia niepożądane u 2 z 12 (16,7%).

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane wśród pediatrycznych uczestników badania HAUSER OLE z HoFH

Zdarzenie	Pacjenci pediatryczni z HoFH, N=12 n (%)	
AEs	Ogółem	7 (58,3)
	≥ 2 stopnia (umiarkowane)	5 (41,7)
	≥ 3 stopnia (poważne)	2 (16,7)
	≥ 4 stopnia (zagrożające życiu)	0
SAEs	2 (16,7)	
Zgony	0	
AE prowadzący do przerwania leczenia	0	

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania zalecanych dawek są: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (7,4%), infekcje górnych dróg oddechowych (4,6%), ból pleców (4,4%), bóle stawów (3,9%), grypa (3,2%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (2,2%). Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii był spójny z profilem bezpieczeństwa wykazanym w populacji pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią.

Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

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

Tabela 24. Działania niepożądane wg ChPL

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Często
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Często
	Infekcje górnych dróg oddechowych	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często
	Wysypka	Często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Zmiany skórne i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często
	Bóle stawów	Często
	Ból mięśniowy	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Objawy grypopodobne	Niezbyt często

Profil bezpieczeństwa był spójny między pacjentami ze stężeniem cholesterolu LDL po rozpoczęciu badania < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) lub < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) w porównaniu z pacjentami z wyższym stężeniem cholesterolu LDL po rozpoczęciu badania [≥ 40 mg/dl (1,03 mmol/l)], przy czym mediana (Q1, Q3) stosowania produktu Repatha wyniosła 84,2 (78,1; 89,8) miesiąca w przypadku pacjentów, którzy kontynuowali leczenie produktem Repatha, i 59,8 (52,8; 60,3) miesiąca w przypadku pacjentów otrzymujących placebo, którzy przeszli do grupy przyjmującej produkt Repatha w fazie przedłużenia badania prowadzonej metodą otwartej próby.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Repatha u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną i homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Przeprowadzono badanie kliniczne oceniające działanie produktu Repatha u 158 pacjentów w wieku ≥ 10 do < 18 lat z heterozygotyczną postacią rodzinnej

hipercholesterolemii. Nie odnotowano żadnych nowych danych związanych z bezpieczeństwem, a dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w tej populacji dzieci i młodzieży były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu u dorosłych z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Dwudziestu sześciu pacjentów w wieku ≥ 10 do < 18 lat z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii włączono do badań klinicznych i poddano leczeniu produktem Repatha. Nie wykazano różnic w ocenie bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży oraz dorosłych pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa leku Repatha przejrano strony internetowe:

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

Na stronach internetowych ww. agencji nie odnaleziono dokumentów związanych z bezpieczeństwem stosowania ocenianej interwencji.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Repatha. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 112 740 pacjentów. 100 630 (89%) zgłoszeń pochodziło z Ameryki Północnej i Południowej, 10 494 (9%) z Europy. Większość zgłoszeń dotyczyło kobiet (54%), 40% dotyczyło mężczyzn, dla 6% przypadków płeć nieznana. Najwięcej zgłoszeń nastąpiło w 2018 (28%) i 2019 roku (20%).

Tabela 25. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Repatha wg WHO

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Zranienia, zatrucia, komplikacje proceduralne		47 687 (27%)
	Nieprawidłowe użycie produktu	14 536
	Trudności z użyciem urządzenia do wstrzykiwania	12 295
	Przypadkowa ekspozycja na lek	10 095
	Ominięcie dawki leku	6 517
Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania		37 372 (21%)
	Ból w miejscu wkłucia	8 396
	Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	3 769
	Zmęczenie	3 513
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		19 411 (11%)
	Ból mięśni	6 014
	Ból pleców	5 074
	Bóle stawów	3 944

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 09.11.2023

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

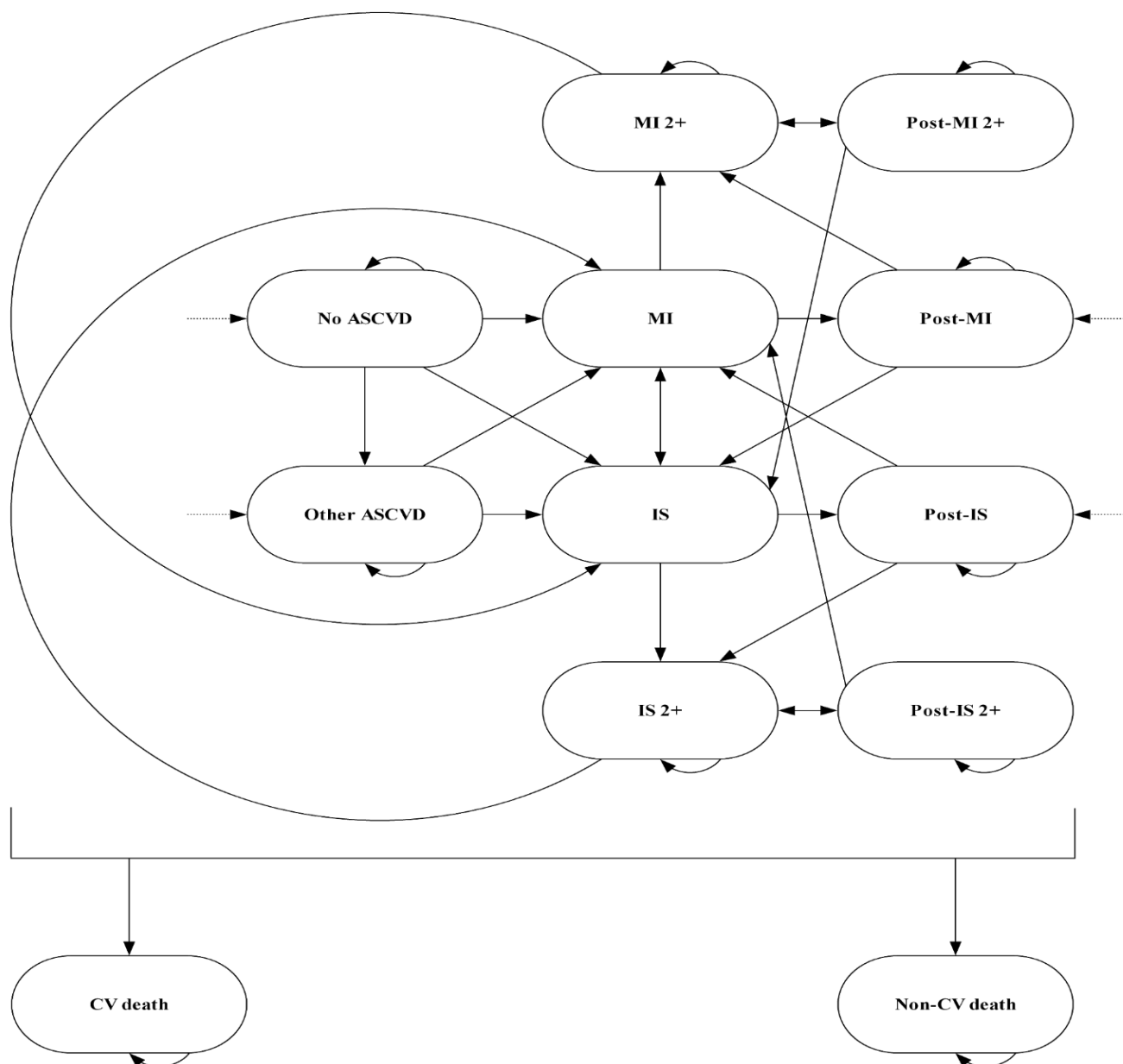
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było przygotowanie analizy opłacalności finansowania ze środków publicznych ewolokumabu (produkt leczniczy Repatha) w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży od 10 do 18 r.ż. w ramach wnioskowanego programu lekowego. Stosowanie ewolokumabu (EVO) porównano z leczeniem standardowym złożonym ze statyn i ezetynibu (SoC). Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów z perspektywy NFZ, w dożywotnim horyzoncie czasowym. Schemat modelu Markowa wnioskodawcy zaprezentowano na rysunku na kolejnej stronie.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie badania HAUSER RCT. Uwzględniono koszty leków i ich podania, diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia po ukończeniu 18 r.ż. w programie B.101 (EVO lub alirokumab w przypadku pacjentów HeFH oraz lomitapid w przypadku HoFH) oraz koszty arteriosklerotycznej choroby sercowo-naczyniowej (ang. atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD), skutkującej zdarzeniami takimi jak zawał mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction, MI) lub udar niedokrwienny (ang. ischemic stroke, IS). Użyteczności w analizie podstawowej na podstawie Ara 2010 i Golicki 2021.



Rysunek 3. Struktura modelu wnioskodawcy

No ASCVD - brak ASCVD; *other ASCVD* – inne ASCVD; *MI* i *post-MI* – zawał mięśnia sercowego, odpowiednio w 1. roku i w kolejnych latach po wystąpieniu zdarzenia; *IS* i *post-IS* – udar niedokrwinienny, odpowiednio w 1. roku i w kolejnych latach po wystąpieniu zdarzenia; *MI 2+* i *post-MI 2+* – drugi lub kolejny zawał mięśnia sercowego, odpowiednio w 1. roku i w kolejnych latach po wystąpieniu zdarzenia; *IS 2+* i *post-IS 2+* – drugi lub kolejny udar niedokrwinienny, odpowiednio w 1. roku i w kolejnych latach po wystąpieniu zdarzenia; *CV death* – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; *Non-CV death* – zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analitycy Agencji zaktualizowali model wnioskodawcy w związku ze zmianami marży hurtowej i detalicznej po 1 listopada 2023 r. wprowadzonymi przez nowelizację UoR (Dz.U. 2023 poz. 1938). W oszacowaniach poniżej nie zmieniono pozostałych założeń modelu wnioskodawcy.

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Kategoria	EVO vs. SoC	SoC
Populacja HeFH		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]
Populacja HoFH		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

Stosowanie EVO w miejsce SoC [redacted]
 [redacted] Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 190 380 zł.

[redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Cena progowa w modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji zaktualizowali model wnioskodawcy w związku ze zmianami marży hurtowej i detalicznej po 1 listopada 2023 r. wprowadzonymi przez nowelizację UoR (Dz.U. 2023 poz. 1938). W oszacowaniach poniżej nie zmieniono pozostałych założeń modelu wnioskodawcy.

Progowa cena zbytu netto leku Repatha, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej dla populacji HeFH, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]. Ta sama cena oszacowana dla populacji HoFH nie istnieje, tj. nawet przy cenie 0 zł lek Repatha nie jest użyteczny kosztowo.

Artykuł 13 ust. 3 UoR

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanego leku w populacji HoFH, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Cena zbytu netto wynikająca z art. 13 nie istnieje, tj. nawet przy cenie 0 zł lek Repatha jest droższy od refundowanego komparatora. Zgodnie z art. 13 ust. 4 cena zbytu netto dla leku, w sytuacji, o której mowa w art. 13 ust. 3, ustalona zostaje w decyzji administracyjnej o objęciu refundacją wyłącznie w ten sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt refundowanego komparatora, tj. SoC. Cena spełniająca warunki określone w art. 13 ust. 3 i 4 musiałaby być jednak ujemna.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej przetestowano m.in. [REDACTED]. W żadnym z analizowanych scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania.

Korzystając z zaktualizowanego modelu wnioskodawcy przeprowadzono 1000 symulacji w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości. [REDACTED]

Należy zwrócić uwagę, że lek jest użyteczny kosztowo w populacji HeFH w dożywotnym horyzoncie czasowym. Ze względu na naturę rozpatrywanego wskazania, w przypadku przyjęcia kilkuletniego horyzontu czasowego, pozytywne, ale odległe w czasie efekty terapii, tj. uniknięcie zawałów mięśnia sercowego lub udaru niedokrwinnego, nie zostają uwzględnione w modelowaniu.

Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. 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	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni
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, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Komparatory, technika analityczna i struktura modelu prawidłowe. Wnioskodawca przyjął jednak szereg upraszczających założeń (np. uśrednione dawkowanie leku Repatha w populacji HoFH, brak uwzględnienia produktów złożonych, nieuwzględnienie refundacji inkisiranu), które jednak nie wpływają na ostateczny wynik analizy. Analizy prawidłowe.

Wnioskodawca zwraca uwagę, że dostępne dla ewolokumabu badania kliniczne dla populacji pediatrycznej z FH obejmują pacjentów z LDL-C na poziomie powyżej 130 mg/dl, natomiast wskazane w nowym programie lekowym kryteria kwalifikacji wyznaczają graniczny poziom cholesterolu LDL > 100 mg/dl. W opinii wnioskodawcy brak jednak dowodów, aby wyjściowy poziom LDL-C powiązany był z faktem uzyskania innej odpowiedzi na leczenie hipolipemizujące.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Należy zwrócić uwagę, że sposób przygotowania dostosowania modelu wnioskodawcy do warunków polskich utrudnia jego weryfikację oraz aktualizację. Wnioskodawca nie umieścił danych źródłowych w przygotowanych modelach (ekonomicznym i wpływu na budżet), a jedynie w plikach tekstowych. Do modelowania wykorzystywane są wartości obliczone w osobnym pliku, który nie został przekazany Agencji. Analitycy Agencji powtórzyli wszystkie oszacowania wnioskodawcy, jednak wiązało się to z koniecznością ekstensywnych modyfikacji dostarczonych dokumentów elektronicznych.

5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł innych analiz ekonomicznych dotyczących oceny EVO we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca wskazuje na brak bezpośrednich dowodów empirycznych dotyczących rozpoczęcia leczenia FH w okresie pediatrycznym. Wnioskodawca wskazuje jednak na publikację Luirink 2019 dostarczającą dowodów na zasadność rozpoczęcia leczenia hipolipemizującego u dzieci.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji zaktualizowali model wnioskodawcy w związku ze zmianami marży hurtowej i detalicznej po 1 listopada 2023 r. wprowadzonymi przez nowelizację UoR (Dz.U. 2023 poz. 1938). Aktualizacja nie miała wpływu na wnioskowanie czy wiarygodność przedstawionych analiz i została przedstawiona w rozdziale dot. wyników analizy wnioskodawcy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ewolokumab w populacji dzieci i młodzieży od 10 do 18 roku życia z rodzinną hipercholesterolemią.

Przeprowadzono analizę z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsama z perspektywą wspólną (brak dopłat pacjenta do leków w programie lekowym). W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy.

Warianty analizy opisane jako minimalny i maksymalny skonstruowano w oparciu o alternatywne założenia dotyczące liczebności populacji.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Punktem wyjściowym do oszacowania liczebności populacji były dane literaturowe (metaanalizy Pająk 2016 i Hu 2020) oraz dane pozyskane przez wnioskodawcę od NFZ. Częstość występowania heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w wariacie prawdopodobnym przyjęto jako 1:250 (polskie dane z metaanalizy Pająk 2016), w wariacie minimalnym jako 1:350 (dane światowe dla populacji pediatrycznej), zaś w wariacie maksymalnym uwzględniono dane NFZ (dane są zawyżone z uwagi na uwzględnianie innych rozpoznań). Częstość występowania homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej przyjęto za raportem nr OT.4231.35.2022 dla leku Lojuxta jako 1:3 mln w wariacie prawdopodobnym, 1:1 mln w wariacie minimalnym oraz 1:160 tys. w wariacie maksymalnym.

W wariacie prawdopodobnym i minimalnym w celu obliczenia liczby pacjentów pediatrycznych w wieku 10-18 lat, wykorzystano prognozę dla danych GUS oraz częstość występowania choroby. W wariacie maksymalnym dla postaci heterozygotycznej wykorzystano prognozę dla danych NFZ dotyczących liczby pacjentów w wieku 10-17 lat leczonych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) i lecznictwa szpitalnego (LSZ), a dla postaci homozygotycznej wskazaną wyżej częstość występowania choroby.

Następnie, na otrzymaną liczebność populacji, nałożono odsetki wskazane przez ekspertów klinicznych dotyczące liczby chorych zdiagnozowanych (), liczby pacjentów leczonych farmakologicznie () oraz liczby pacjentów, u których utrzymuje się stężenie LDL-C powyżej 100 mg/dl pomimo wdrożonego leczenia ().

Przyjęto, że pierwszym rokiem refundacji będzie rok 2024, rok 2025 – drugim, a rok 2026 – trzecim.

Udziały

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować terapię standardową (SoC).

W scenariuszu nowym udziały w rynku EVO u pacjentów z heterogeniczną hipercholesterolemią oszacowano na podstawie danych o średniej liczbie pacjentów włączanych do programu lekowego B.101 w pierwszych dwóch latach finansowania EVO w populacji osób dorosłych z rodzinną hipercholesterolemią (przyjęto, że włączanie pacjentów pediatrycznych do programu lekowego będzie zachodziło w tym samym tempie co pacjentów dorosłych).

Koszty

W ramach analiz uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych: koszty leków, koszty realizacji programu lekowego w pierwszym i kolejnych latach, koszty monitorowania leczenia standardowego (koszty spójne z kosztami przyjętymi w analizie ekonomicznej).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Analitycy Agencji zaktualizowali model wnioskodawcy w związku ze zmianami marży hurtowej i detalicznej po 1 listopada 2023 r. wprowadzonymi przez nowelizację UoR (Dz.U. 2023 poz. 1938). W oszacowaniach poniżej nie zmieniono pozostałych założeń modelu wnioskodawcy.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których będzie stosowany EVO w scenariuszu nowym			

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wariant	Perspektywa NFZ ()			Perspektywa NFZ ()		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Prawdopodobny						
Scenariusz nowy						
Minimalny						
Prawdopodobny						
Maksymalny						
Koszty ewolokumabu						
Minimalny						
Prawdopodobny						
Maksymalny						
Koszty inkrementalne						
Minimalny	2 310 110	4 194 297	4 516 124			
Prawdopodobny	3 363 521	6 106 897	6 575 476			
Maksymalny	3 706 665	6 772 405	7 475 136			

Objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha w ramach wnioskowanego wskazania w istniejącym programie lekowym B.101, spowoduje, że po uwzględnieniu wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno w pierwszym roku analizy, w drugim i zł w trzecim roku analizy. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Repatha, wynosi kolejno

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. 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	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych NFZ będących w posiadaniu Agencji nie można z całkowitą pewnością ocenić liczebności populacji. Obecnie, pacjenci pediatryczni z rodzinną hipercholesterolemią nie są leczeni w programie lekowym, a dane NFZ sprawozdawane w bazie SWIAD obejmują szersze rozpoznanie (populacja jest większa niż oceniana). Wydaje się jednak, że liczebność populacji wskazana przez wnioskodawcę jest przeszacowana, choć obarczona dużą niepewnością. [REDACTED]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	We wniosku refundacyjnym zadeklarowano wie kość rocznych dostaw na [REDACTED] opakowania leku Repatha w pierwszym oraz [REDACTED] opakowania w drugim roku, co odpowiada liczbie opakowań w scenariuszu prawdopodobnym. W trzecim roku niezbędna będzie dostawa [REDACTED] opakowań. Zadeklarowana liczba dostaw nie pokrywa zapotrzebowania wynikającego ze scenariusza maksymalnego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	NIE	Przetestowano jedynie warianty skrajne, co nie jest wystarczające do zbadania stabilności przyjętych założeń.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet, i/lub w uzupełnieniu analiz.

Wnioskodawca nie wskazał ograniczeń analizy wpływu na budżet.

Według danych NFZ, średnia liczba pacjentów pediatrycznych u których rozpoznano E78.0 (rozpoznanie szersze niż hipercholesterolemia rodzinna) w latach 2014-2022 wyniosła 753, w 2022 roku u 46 pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem E78.0 wykonano badanie genetyczne. Średnia liczba dorosłych 1 003 838, zaś liczba dorosłych chorych, u których sprawozdano leki lub świadczenia w programie lekowym B.101 w 2022 roku wyniosła 528.

Wnioskodawca poza analizą scenariuszy skrajnych, nie przetestował wpływu zmiany kluczowych parametrów (np. cena leku, udziały w rynku) w ramach analizy wrażliwości.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przetestował jedynie scenariusze minimalny i maksymalny, nie testowano kluczowych parametrów, które mogą wpłynąć na zmianę wyniku.

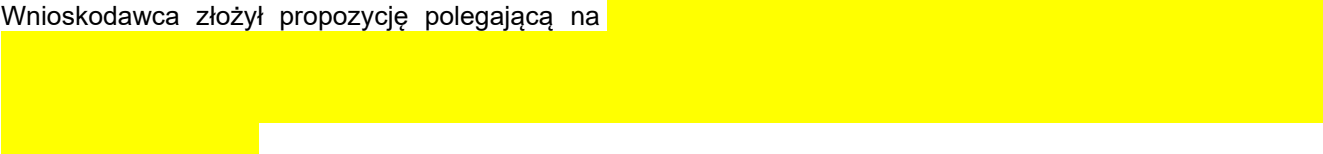
6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

Wnioskodawca złożył propozycję polegającą na



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

1. W ramach aktualnego programu lekowego EVO mogą stosować dorośli pacjenci z HeFH. Projekt programu lekowego uwzględnia stosowanie wnioskowanego leku u pacjentów pediatrycznych z HeFH oraz HoFH. Zapisy programu lekowego umożliwiają pacjentom z HeFH leczonym EVO kontynuację terapii po 18 r.ż. Natomiast dla pediatrycznych pacjentów z HoFH projekt programu lekowego nie przewiduje możliwości kontynuacji leczenia EVO po ukończeniu 18 r.ż.
2. Do programu lekowego można zakwalifikować pacjentów z LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l), natomiast badania rejestracyjne dla EVO, RCT HAUSER oraz TESLA, zgodnie z kryteriami włączenia uwzględniają pacjentów z LDL-C \geq 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 13.11.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Repatha” oraz „evolocumab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne: FAMHP 2018, AWMSG 2016, HAS 2015/2022 oraz G-BA 2022 odnoszących się do populacji pediatrycznej z HoFH i/lub z HeFH. 2 pozytywne rekomendacje dotyczyły leczenia pacjentów od 10 roku życia (zgodnie z rejestracją, z 2021 roku) z HeFH lub z HoFH. Starsze rekomendacje (FAMHP z 2018 oraz AWMSG z 2016) odnosiły się do leczenia pacjentów ≥ 12 lat z HoFH.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Repatha (ewolokumab)

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
HAS 2022 HAS 2015 (Francja)	≥ 10 lat z HeFH ≥ 10 lat z HoFH	Rekomendacja pozytywna W zakresie leczenia pacjentów pediatrycznych ≥ 10 lat z HeFH, niedostatecznie kontrolowanych (LDL-C >130 mg/dl). Repatha (ewolokumab) należy stosować jako uzupełnienie diety oraz w połączeniu ze zoptymalizowaną doustną terapią hipolipemizującą, lub jako monoterapię tyko w przypadku przeciwwskazań lub stwierdzonej nietolerancji zarówno statyn, jak i ezetymibu. Opinia pozytywna o refundacji Repatha u pacjentów pediatrycznych w wieku od 10 do 11 lat z HoFH w połączeniu z innymi terapiami hipolipemizującymi. HAS 2015: <u>Rekomendacja pozytywna</u> dla refundacji Repatha u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną niekontrolowaną przez dostępne leki zmniejszające stężenie lipidów, produkt leczniczy Repatha może być stosowany w skojarzeniu z dietą ubogą w tłuszcze oraz w skojarzeniu z istniejącymi lekami obniżającymi stężenie lipidów w maksymalnych dawkach, z aferezą lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) lub bez niej.
G-BA 2022 (Niemcy)	≥ 10 lat z HeFH ≥ 10 lat z HoFH	Rekomendacja pozytywna Pozytywna decyzja refundacyjna dla ewolokumabu u pacjentów w wieku od 10 do 18 lat, z HeFH oraz HoFH, dodanych do diety i w skojarzeniu ze statyną lub statyną z innymi lekami hipolipemizującymi (tj. ezetymib) u pacjentów, którzy nie osiągają celu terapeutycznego dla stężenia LDL-C przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny, lub samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi (tj. ezetym b) u pacjentów nietolerujących statyn lub z przeciwwskazaniami do ich zastosowania.
FAMHP 2018 (Belgia)	≥ 12 lat z HoFH	Rekomendacja pozytywna Refundacja leku możliwa u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat z HoFH w połączeniu z innymi terapiami hipolipemizującymi.
AWMSG 2016 (Walia)	≥ 12 lat z HoFH	Rekomendacja pozytywna warunkowa Zastosowanie leku możliwe u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w połączeniu z innymi terapiami obniżającymi poziom lipidów, o ile zostaną zastosowane instrumenty podziału ryzyka lub gdy cena kontraktowa nie będzie przekraczała ceny z zastosowaniem instrumentów podziału ryzyka.

AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group; G-BA – Der Gemeinsame Bundesausschuss; HAS – Haute Autorite de Sante; FAMHP – Federal Agency for Medicinal and Health Products

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 32. Warunki finansowania leku Repatha w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

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

2L – druga linia leczenia; 3L – trzecia linia leczenia; ASCVD – arteriosklerotyczna choroba sercowo-naczyniowa (ang. atherosclerotic cardiovascular disease); FH – hipercholesterolemia rodzinna (ang. familial hypercholesterolemia); HoFH – homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. homozygous familial hypercholesterolemia); SP – prewencja wtórna (ang. secondary prevention)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) w ocenianym wskazaniu jest finansowany

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.09.2023 r., znak PLR.4500.226.2023.30.SGÓ (data wpływu do AOTMiT 15.09.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Repatha (evolocumabum), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2, wstrzykiwacze, kod GTIN 05909991224370

w ramach programu lekowego:

„Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD 10: E78.01, I21, I22, I25)” w wieku 10-18 lat z homozygotyczną lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca wskazał SoC. Wybór komparatora uznano za prawidłowy. Z braku odpowiedników ewolokumabu, mogących ewentualnie zastępować/naśladować go w dalszym leczeniu dzieci z FH, za komparator zostało uznane zoptymalizowane standardowe leczenie hipolipemizujące dostępne w Polsce, co w praktyce oznacza statyny i/lub ezetymib.

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy badań pierwotnych do przeglądu wnioskodawcy włączono:

- Dla populacji pediatrycznej z HeFH: 1 badanie RCT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa EVO w porównaniu z PLC: HAUSER RCT, 1 otwarte badanie długoterminowe (ang. open label extension): HAUSER OLE (Santos 2022), w którym dodatkowo włączono 13 nowych uczestników z HoFH, mających od 2 do 17 lat.
- Dla populacji pediatrycznej z HoFH: 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa EVO w porównaniu z PLC: TESLA PART B, 1 jednoramienne badanie TAUSSIG, w którym oceniano długoterminowe stosowanie ewolokumabu. W badaniu uczestniczyło 14 pacjentów pediatrycznych z HoFH oraz 1 krótkoterminowe badanie (RAMAN).

Badanie HAUSER RCT

Zgodnie z wynikami badania, po 24 tygodniach obserwacji średnia zmiana poziomu LDL-C w grupie EVO wyniosła -44,5%, natomiast w grupie PLC -6,2%. Stosowanie EVO wiąże się z redukcją poziomu LDL-C większą o ponad 38% w porównaniu z pacjentami, z grupy komparatora. Różnica między grupami była istotna statystycznie ($p < 0,001$).

W drugorzędowych punktach końcowych EVO wykazał istotną statystycznie wyższość nad placebo, dodanych do SoC. Pacjenci z grupy interwencji doświadczali korzystnej zmiany poziomów wszystkich rozpatrywanych frakcji lipidowych.

Średnia bezwzględna zmiana poziomu LDL od wartości początkowej do 24. tygodnia wynosiła -77,5 mg/dl w grupie EVO i -9,0 mg/dl w grupie placebo, z różnicą -68,6 mg/dl (95% CI, -83,1 do -54,0).

Procentowa zmiana poziomu LDL-C od początku badania do średniej z 22 i 24 tygodnia wynosiła -48,0% w grupie EVO i -5,9% w grupie placebo, z różnicą -42,1 punktów procentowych.

Istotne korzyści stosowania EVO uzyskano także dla procentowej zmiany poziomu non-HDL-C, zmiany poziomu ApoB, procentowej zmiany stosunku TC do HDL-C, procentowa zmiana stosunku ApoB do ApoA1.

Badanie HAUSER OLE

Zgodnie z wynikami badania HAUSER OLE uzyskano:

- średni spadek poziomu LDL-C o ponad 35% od wartości początkowej. Zmniejszenie stężenia LDL-C o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowych osiągnęło 44 (34%) ze 128 pacjentów (13 z 40 w grupie placebo - ewolokumab i 31 z 88 w grupie ewolokumab - ewolokumab). Docelowe stężenie LDL-C poniżej 3,4 mmol/l (130 mg/dl), pod koniec badania w 80. tygodniu, uzyskało 80 (63%) ze 128 pacjentów (27 z 40 w grupie placebo - ewolokumab i 53 z 88 w grupie otrzymującej ewolokumab - ewolokumab);

- dodatkowo spadek poziomu frakcji non-HDL-C średnio o 32,1% od wartości początkowej oraz obniżenie poziomu ApoB średnio o 25,1%. Natomiast frakcja HDL-C stopniowo zwiększała swój udział w surowicy pacjentów, osiągając ostatecznie wzrost średnio o 7,4% w stosunku do swoich wartości wyjściowych. Redukcje o średnio 30,3% odnotowano także dla zmiany stosunku ApoB do ApoA1.

Podsumowując, wyniki badania HAUSER OLE, będącej przedłużoną fazą badania HAUSER RCT potwierdziły skuteczność EVO w zakresie poprawy parametrów lipidowych po 80 tygodniach stosowania w populacji u pacjentów pediatrycznych z HeFH.

Badanie RCT TESLA

Do badania włączono pacjentów z HoFH, w wieku od 12 do 80 lat. Tylko 7 z 49 pacjentów miało poniżej 18 lat. Dla populacji pediatrycznej badanie TESLA dostarcza danych jedynie w zakresie procentowej redukcji frakcji LDL-C w 12 tygodniu badania.

Poziom LDL-C u pacjentów otrzymujących EVO został w 12 tygodniu zredukowany średnio o 26% w stosunku do wartości wyjściowych na początku badania.

Badanie TAUSSING

Otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie kliniczne 2/3 fazy, oceniające bezpieczeństwo i skuteczność długoterminowego stosowania EVO, do którego zakwalifikowano łącznie 300 uczestników z FH (106 pacjentów z HoFH i 194 z HeFH), w tym zaledwie 14 pacjentów pediatrycznych z HoFH.

Zgodnie z wynikami, EVO wykazał zdolność obniżania poziomu LDL-C u pacjentów pediatrycznych. Średni spadek poziomu LDL-C u niepełnoletnich pacjentów otrzymujących lek wyniósł prawie 11% w 12 tygodniu i 23% w 48 tygodniu (w stosunku do wartości wyjściowych).

Bezpieczeństwo

Badanie HAUSER RCT

Zdarzenia niepożądane występowały u 62% pacjentów otrzymujących interwencję oraz 64% pacjentów otrzymujących placebo. W grupie leczonej EVO odnotowano jeden przypadek zdarzenia niepożądanego, które doprowadziło do przerwania leczenia (była to artropatia) i jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego (kamica żółciowa, nie wynikająca z udziału w badaniu klinicznym). W badaniu nie odnotowano żadnych zgonów.

Odsetek poszczególnych zdarzeń niepożądanych był zbliżony w obu analizowanych grupach. Najczęściej występowało zapalenie nosogardzieli (odpowiednio 12% i 11% w grupie interwencji i komparatora). Ponadto, pacjenci raportowali m.in. ból głowy, gardła i niegroźne infekcje. U żadnego z uczestników nie zanotowano poważnych anomalii w wynikach laboratoryjnych krwi obwodowej.

Badanie HAUSER OLE

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, po 80 tygodniowym okresie obserwacji, wystąpiły ogółem u 70% pacjentów (36 z 49 pacjentów w grupie placebo – ewolokumab oraz 69 z 101 z grupy ewolokumab – ewolokumab). Większość AEs miała charakter łagodny lub umiarkowany. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zapalenie nosogardzieli (15%), ból głowy (9%) i choroba grypopodobna (9%). Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u czterech (3%) ze 150 pacjentów.

Badanie RCT TESLA

W badaniu nie podano wyników dotyczących bezpieczeństwa dla populacji pediatrycznej. W populacji ogólnej zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 82 (77%) z 106 pacjentów. Nie wystąpiły żadne poważne kliniczne lub laboratoryjne zdarzenia niepożądane.

Badanie TAUSSING

W badaniu w populacji ogólnej zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 82 (77%) z 106 pacjentów. Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 18 (17%) pacjentów, w tym u żadnego pacjenta pediatrycznego

Badanie HAUSER OLE

W populacji pediatrycznej z HoFH zdarzenia niepożądane odnotowano u 7 z 12 pacjentów (58,3%). Poważne zdarzenia niepożądane u 2 z 12 (16,7%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było przygotowanie analizy opłacalności finansowania ze środków publicznych ewolokumabu (produkt leczniczy Repatha) w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży od 10 do 18 r.ż. w ramach wnioskowanego programu lekowego. Stosowanie ewolokumabu (EVO) porównano z leczeniem standardowym złożonym ze statyn i ezetylibu (SoC). Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów z perspektywy NFZ, w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Analitycy Agencji zaktualizowali model wnioskodawcy w związku ze zmianami marży hurtowej i detalicznej po 1 listopada 2023 r. wprowadzonymi przez nowelizację UoR (Dz.U. 2023 poz. 1938). W oszacowaniach poniżej nie zmieniono pozostałych założeń modelu wnioskodawcy.

Stosowanie EVO w miejsce SoC

Aktualna wysokość proggu użyteczności kosztowej to 190 380 zł.

Cena progowa w modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji zaktualizowali model wnioskodawcy w związku ze zmianami marży hurtowej i detalicznej po 1 listopada 2023 r. wprowadzonymi przez nowelizację UoR (Dz.U. 2023 poz. 1938). W oszacowaniach poniżej nie zmieniono pozostałych założeń modelu wnioskodawcy.

Progowa cena zbytu netto leku Repatha, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej dla populacji HeFH, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi . Ta sama cena oszacowana dla populacji HoFH nie istnieje, tj. nawet przy cenie 0 zł lek Repatha nie jest użyteczny kosztowo.

Artykuł 13 ust. 3 UoR

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanego leku w populacji HoFH, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Cena zbytu netto wynikająca z art. 13 nie istnieje, tj. nawet przy cenie 0 zł lek Repatha jest droższy od refundowanego komparatora. Zgodnie z art. 13 ust. 4 cena zbytu netto dla leku, w sytuacji, o której mowa w art. 13 ust. 3, ustalona zostaje w decyzji administracyjnej o objęciu refundacją wyłącznie w ten sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt refundowanego komparatora, tj. SoC. Cena spełniająca warunki określone w art. 13 ust. 3 i 4 musiałaby być jednak ujemna.

Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej przetestowano m.in.

W żadnym z analizowanych scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania.

Korzystając z zaktualizowanego modelu wnioskodawcy przeprowadzono 1000 symulacji w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.

Należy zwrócić uwagę, że lek jest użyteczny kosztowo w populacji HeFH w dożywotnim horyzoncie czasowym. Ze względu na naturę rozpatrywanego wskazania, w przypadku przyjęcia kilkuletniego horyzontu czasowego, pozytywne, ale odległe w czasie efekty terapii, tj. uniknięcie zawałów mięśnia sercowego lub udaru niedokrwiennego, nie zostają uwzględnione w modelowaniu.

Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

Ocena modelu wnioskodawcy

Komparatory, technika analityczna i struktura modelu prawidłowe. Wnioskodawca przyjął jednak szereg upraszczających założeń (np. uśrednione dawkowanie leku Repatha w populacji HoFH, brak uwzględnienia produktów złożonych, nieuwzględnienie refundacji inkilisiranu), które jednak nie wpływają na ostateczny wynik analizy. Analizy prawidłowe.

Wnioskodawca zwraca uwagę, że dostępne dla ewolokumabu badania kliniczne dla populacji pediatrycznej z FH obejmują pacjentów z LDL-C na poziomie powyżej 130 mg/dl, natomiast wskazane w nowym programie lekowym kryteria kwalifikacji wyznaczają graniczny poziom cholesterolu LDL > 100 mg/dl. W opinii wnioskodawcy brak jednak dowodów, aby wyjściowy poziom LDL-C powiązany był z faktem uzyskania innej odpowiedzi na leczenie hipolipemizujące.

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Należy zwrócić uwagę, że sposób przygotowania dostosowania modelu wnioskodawcy do warunków polskich utrudnia jego weryfikację oraz aktualizację. Wnioskodawca nie umieścił danych źródłowych w przygotowanych modelach (ekonomicznym i wpływu na budżet), a jedynie w plikach tekstowych. Do modelowania wykorzystywane są wartości obliczone w osobnym pliku, który nie został przekazany Agencji. Analitycy Agencji powtórzyli wszystkie oszacowania wnioskodawcy, jednak wiązało się to z koniecznością ekstensywnych modyfikacji dostarczonych dokumentów elektronicznych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować lek Repatha na

Według danych NFZ, średnia liczba pacjentów pediatrycznych u których rozpoznano E78.0 (rozpoznanie szersze niż hipercholesterolemia rodzinna) w latach 2014-2022 wyniosła 753, w 2022 roku u 46 pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem E78.0 wykonano badanie genetyczne. Średnia liczba dorosłych 1 003 838, zaś liczba dorosłych chorych, u których sprawozdano leki lub świadczenia w programie lekowym B.101 w 2022 roku wyniosła 528.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje refundacyjne: FAMHP 2018, AWMSG 2016, HAS 2015/2022 oraz G-BA 2022 odnoszących się do populacji pediatrycznej z HoFH i/lub z HeFH. Dwie pozytywne rekomendacje dotyczyły leczenia pacjentów od 10 roku życia (zgodnie z rejestracją, z 2021 roku) z HeFH lub HoFH. Starsze rekomendacje (FAMHP 2018 i AWMSG 2016) odnosiły się do leczenia pacjentów ≥12 lat z HoFH.

Uwagi do programu lekowego

W ramach aktualnego programu lekowego EVO mogą stosować dorośli pacjenci z HeFH. Projekt programu lekowego uwzględnia stosowanie wnioskowanego leku u pacjentów pediatrycznych z HeFH oraz HoFH. Zapisy programu lekowego umożliwiają pacjentom z HeFH leczonych EVO kontynuację terapii po 18 r.ż. Natomiast dla pediatrycznych pacjentów z HoFH projekt programu lekowego nie przewiduje możliwości kontynuacji leczenia EVO po ukończeniu 18 r.ż.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z aktualnym rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- HAUSER OLE** Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK. et al. Paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia treated with evolocumab for 80 weeks (HAUSER-OLE): a single-arm, multicentre, open-label extension of HAUSER-RCT. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Oct;10(10):732-740. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00221-2
- HAUSER RCT** Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK. et al. Paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia treated with evolocumab for 80 weeks (HAUSER-OLE): a single-arm, multicentre, open-label extension of HAUSER-RCT. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Oct;10(10):732-740. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00221-2
- Gaudet D. et al. Cognitive function with evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2022 Sep-Oct;16(5):676-684. doi: 10.1016/j.jacl.2022.07.005. Epub 2022 Jul 21.
- RAMAN** Bansal S, Ruzza A, Sawhney J, et al. Evolocumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia in India. *J Clin Lipidol.* 2021;15(6):814-821. doi:10.1016/j.jacl.2021.10.003
- TAUSSIG** Raal F. et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Apr;5(4):280-290. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30044-X. Epub 2017 Feb 16.
- TESLA PART B** Raal F.J., Honarpour N., Blom D.J., Hovingh G.K., Xu F., Scott R., Wasserman S.M., Stein E.A. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* (2015) 385:9965 (341-350). Date of Publication: 24 Jan 2015. doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61374-X
- Zhang 2022** Zhang Q, Deng L, Chen C, Pan X, Jiang S. Latest clinical evidence about the effect of PCSK9 monoclonal antibodies in patients with familial hypercholesterolaemia: an updated meta-analysis. *Endokrynol Pol.* 2022;73(1):110-120. doi: 10.5603/EP.a2021.0109

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMSG 2016** All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Recommendation Advice No: 1616 – June 2016, Evolocumab (Repatha) 140 mg solution for injection in prefilled pen or syringe <https://awttc.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-evolocumab-repatha-2866/> [dostęp: 27.11.2023 r.]
- CCS/CPCA 2022** Khoury M, Bigras JL, Cummings EA, et al. The Detection, Evaluation, and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents: A Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pediatric Cardiology Association Clinical Practice Update. *Can J Cardiol.* 2022 Aug;38(8):1168-1179. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0828282X22002860?via%3Dihub> [dostęp: 27.11.2023 r.]
- EAS 2023** Cuchel M. et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance, *European Heart Journal* (2023) 44, 2277–2291 [2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance \(silverchair.com\)](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/EHJ.2023.04.001) [dostęp: 27.11.2023 r.]
- ESC/ EAS 2019** Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020 Nov 21;41(44):4255. [OP-EHEA190461 111..188 \(silverchair.com\)](https://www.ahajournals.org/doi/10.1177/2047904619851111) [dostęp: 27.11.2023 r.]
- FAMHP 2018** <https://www.afmps.be/sites/default/files/downloads/Approbatie%20Repatha%20MNP%20informatie%20or%20the%20patient.pdf> [dostęp: 27.11.2023 r.]
- G-BA 2022** Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Evolocumab (new therapeutic indication: primary hypercholesterolaemia, 10 to 17 years) Resolution (g-ba.de) [dostęp: 27.11.2023 r.]
- HAS 2015** Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, REPATHA (evolocumab), anti-PCSK9, december 2015, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-08/repatha_summary_ct14598.pdf [dostęp: 27.11.2023 r.]
- HAS 2022** Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence Avis, 06 APRIL 2022, REPATHA 140 mg solution for injection in pre-filled pen. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19616_REPATHA_PIC_EI_AvisDef_CT19616%20V1.pdf [dostęp: 27.11.2023 r.]
- PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021** Banach M. et al. Wytuczne PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT Diagnostyki i Leczenia Zaburzeń Lipidowych W Polsce 2021. Polskie Towarzystwo Lipidologiczne https://ptlipid.pl/wp-content/uploads/2021/09/Wytuczne-PTL2021_Wersja-Pre-Print.pdf [dostęp: 27.11.2023 r.]

Pozostałe publikacje

- Ara 2010** Ara R, Brazier J. Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. University of Sheffield, UK; November 5 2010
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. Pol Arch Intern Med. 2021 May 25;131(5):484-486
- hipercholesterolemia.com.pl** http://hipercholesterolemia.com.pl/Dzieci_z_hipercholesterolemia,58 (dostęp na dzień 23.11.2023)
- Luirink 2019** Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E, Kastelein JJP, Hutten BA. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2019 Oct 17;381(16):1547-1556
- mp.pl** <https://www.mp.pl/pediatrica/artykuly-wytyczne/wytyczne/289347,rozpoznawanie-i-leczenie-zaburzen-lipidowych-u-dzieci-i-mlodziezy> (dostęp na dzień 23.11.2023)
- Myśliwiec 2013** Myśliwiec M. et al. Postępowanie w rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych, Kardiologia Polska 2013; 71, 10: 1099–1105; DOI: 10.5603/KP.2013.027